(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202193167 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.12

(22) Дата подачи заявки
2020.06.24

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ИМИДАЗО[1,2-a]ПИРИДИНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

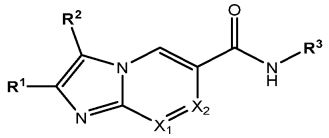
(31) **62/867,589**
(32) **2019.06.27**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/039359**
(87) **WO 2020/263980 2020.12.30**

(71) Заявитель:
БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Петерсон Эмили Анне, Эванс Райан, Гао Фанг, Болдук Филип, Пфаффенбах Магнус, Синь Чжили, Маи-Драка Триша (US)

(74) Представитель:
Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М., Христофоров А.А., Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Парамонова К.В., Джермакян Р.В. (RU)

(57) Изобретение относится к производным имидазо[1,2-a]пиридинила формулы (I') или его фармацевтически приемлемым солям



,

в которых все переменные определены в описании, способным модулировать активность IRAK4. Данное изобретение также относится к способу получения соединений по данному изобретению и способам их терапевтического применения. В данном изобретении также предложены способы их получения, их медицинского применения, в частности их применения для лечения и оказания помощи при заболеваниях или нарушениях, включая воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, рак, сердечно-сосудистое заболевание, заболевание центральной нервной системы, заболевание кожи, офтальмологическое заболевание и состояние, а также заболевание костей.

202193167 A1

202193167 A1

ИМИДАЗО[1,2-a]ПИРИДИНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В данной заявке заявлено преимущество даты подачи согласно 35 USC. §119 (e) по предварительной заявке на патент США № 62/867 589, поданной 27 июня 2019 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к имидазо[1,2-a]пиридинильным производным и их фармацевтически приемлемым солям, композициям данных соединений, либо отдельно, либо в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом, способам их получения, их применению при лечении заболеваний, их применению, либо отдельно, либо в сочетании по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом и, необязательно, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, для производства фармацевтического препарата, применению фармацевтических препаратов для лечения заболеваний и способу лечения указанных заболеваний, включающий введение имидазо[1,2-a]пиридинильных производных теплокровным животным, особенно человеку.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Поиску новых терапевтических средств в последние годы значительно способствовало получение более полного представления о структуре ферментов и других биомолекул, ассоциированных с заболеваниями. Одним из важных классов ферментов, являющимся предметом всестороннего исследования, является семейство протеинкиназ.

Киназы катализируют фосфорилирование белков, липидов, сахаров, нуклеозидов и других клеточных метаболитов и играют ключевую роль во всех аспектах физиологии эукариотических клеток. В частности, протеинкиназы и липидкиназы участвуют в сигнальных событиях, которые контролируют активацию, рост, дифференцировку и выживание клеток в ответ на внеклеточные медиаторы или стимулы, такие как факторы роста, цитокины или хемокины. В целом протеинкиназы подразделяются на две группы: те, которые предпочтительно фосфорилируют остатки тирозина, и те, которые предпочтительно фосфорилируют остатки серина и/или треонина.

Киназы являются важными терапевтическими мишенями для разработки противовоспалительных препаратов (Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8), например, киназы, которые участвуют в оркестровке адаптивных и врожденных иммунных ответов. Киназные мишени, представляющие особый интерес, являются членами семейства IRAK.

Киназы, связанные с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), критически участвуют в регуляции внутриклеточных сигнальных сетей, контролирующих воспаление (Ringwood and Li, 2008. Cytokine 42, 1-7). IRAK экспрессируются во многих типах клеток и могут опосредовать сигналы от различных клеточных рецепторов, включая toll-подобные рецепторы (TLRs). Считается, что IRAK4 является исходной протеинкиназой, активируемой ниже рецептора интерлейкина-1 (IL-1) и всех толл-подобных рецепторов (TLR), кроме TLR3, и инициирует передачу сигналов во врожденной иммунной системе посредством быстрой

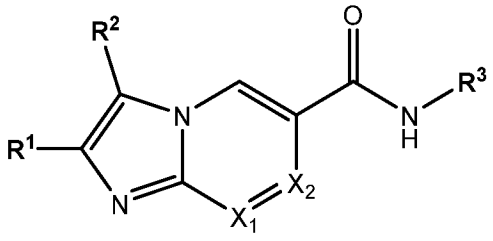
активации IRAK1 и более медленная активация IRAK2. IRAK1 был впервые идентифицирован посредством биохимической очистки активности зависимой от IL-1 киназы, которая коиммунопреципитирует с рецептором IL-1 типа 1 (Cao et al., 1996. Science 271(5252): 1128-31). IRAK2 был идентифицирован путем поиска в базе данных маркеров экспрессируемых последовательностей человека (EST) последовательностей, гомологичных IRAK1 (Muzio et al., 1997. Science 278(5343): 1612-5). IRAK3 (также называемый IRAKM) был идентифицирован с использованием последовательности EST мыши, кодирующей полипептид со значительной гомологией с IRAK1, для скрининга библиотеки кДНК лейкоцитов периферической крови (PBL), активируемых фитогемагглютинином человека (Wesche et al., 1999. J. Biol. Chem. 274(27): 19403-10). IRAK4 был идентифицирован путем поиска в базе данных IRAK-подобных последовательностей и ПЦР универсальной библиотеки кДНК (Li et al., 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8):5567-5572).Многие заболевания связаны с аномальными клеточными ответами, вызванными событиями, опосредованными киназой.

Многие заболевания и/или расстройствами связаны с аномальными клеточными ответами, вызванными событиями, опосредованными киназой. Данные заболевания и/или нарушения включают, но не ограничиваются ими, рак, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и/или нарушения и/или состояния, связанные с воспалением и болью, пролиферативные заболевания, нарушения кроветворения, гематологические злокачественные новообразования, заболевания костей, фиброзные заболевания и/или нарушения, нарушения обмена веществ, мышечные заболевания и/или нарушения, респираторные заболевания, легочные нарушения, заболевания генетического развития, неврологические и нейродегенеративные заболевания и/или нарушения, хронические воспалительные демиелинизирующие невропатии, сердечно-сосудистые, сосудистые или сердечные заболевания, эпилепсию, ишемический инсульт, офтальмологические заболевания, глазные заболевания, астму, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, черепно-мозговую травму, хроническую травматическую энцефалопатию и заболевания, связанные с гормонами.

Ввиду вышеизложенного считается, что ингибиторы IRAK4 имеют ценность при лечении и/или профилактике по множеству терапевтических показаний в широком диапазоне неудовлетворенных потребностей.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I')



;

(I')

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-5} алкила, C_{3-6}циклоалкила, -C_{1-2} алкил-C_{3-6}циклоалкила, полностью насыщенного 4–7-членного гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, -C_{1-2} алкил-C_{4-7} гетероцикла, причем C_{4-7} гетероцикл может быть полностью или частично насыщенным и содержать 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и

кислорода, -$C_{1–4}$ алкил-O-$C_{1–2}$ алкила, полностью насыщенного 5–8-членного мостикового карбоциклического кольца, полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, 5-10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, и 5-10-членной спиро-гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где R^1 может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^{1a}которые независимо выбраны из галогена, нитрила, оксо, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, гидроксизамещенного $C_{1–4}$ алкила, $C_{1–4}$ алкила, $C_{4–7}$ гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, $C_{1–4}$ алкил-O-$C_{1–2}$ алкила, гидроксила и $C_{1–4}$ алкокси;

R^2 представляет собой водород, $C_{1–4}$ алкил или галоген;

R^3 выбран из группы, состоящей из

i. 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный гетероарил необязательно замещен 1–3 R^4;

ii. Фенил, необязательно замещенный 1–3 R^4,

iii. 5–6-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, имеющий 1–2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен 1–3 R^4;

iv. частично или полностью насыщенный $C_{3–6}$ циклоалкил, который может быть необязательно замещен 1–3 R^4;

v. 7–10-членная конденсированная гетеробициклическая кольцевая система, имеющая 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4; и

vi. 7–10-членная конденсированная бициклическая кольцевая система, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4;

X_1 и X_2 независимо выбраны из N, CH и CR^5, где только один из X_1 или X_2 может представлять собой N;

R^5 выбран из галогена, $C_{1–4}$алкила, нитрила и -OR^6, причем $C_{1–4}$алкил необязательно замещен $C_{1–4}$алкокси;

R^6 представляет собой водород, $C_{1–5}$алкил, $C_{3–6}$циклоалкил, 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, 5-10-членное спирокарбоциклическое кольцо и 5-10-членную спирогетеробициклическую кольцевую систему, содержащую 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем $C_{1–5}$алкил представлен R^6, необязательно замещенным 1–3 заместителями R^{6a}, независимо выбранными из галогена, гидроксила, $C_{1–4}$алкокси, галоген-замещенного $C_{1–4}$алкокси, $C_{3–6}$циклоалкила, фенила, 4–7-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, имеющей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода; $C_{3–6}$циклоалкил представлен R^6, необязательно замещенным 1–3 заместителями R^{6b}, независимо выбранными из галогена, $C_{1–4}$алкила, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила и $C_{1–4}$алкокси; 4–7-членного частично или полностью насыщенный гетероцикла, 5-10-членного спирокарбоциклического кольца и 5-10-членной спирогетеробициклической кольцевой системы, представленной R^6, необязательно замещенным 1–3 заместителями $R^{6c,}$ независимо выбранными из $C_{1–4}$алкила

и оксо, и причем указанный C_{3-6}циклоалкил, фенил, 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, представленный $R^{6a,}$, необязательно замещены 1–3 R^7;

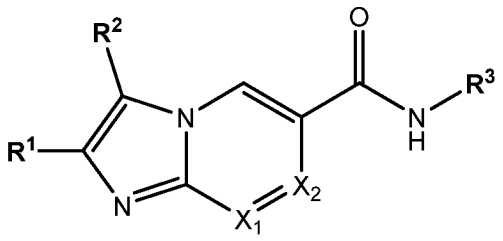
каждый R^7 независимо выбран из оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила;

R^4 в каждом случае независимо выбран из CN, гидроксила, C_{1-4} алкила, CN-замещенного C_{1-4} алкила, оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1-4}алкила, C_{1-4} алкокси-C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси-C_{1-4} алкокси, гидрокси-замещенного C_{1-4} алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкокси, C_{3-6}циклоалкила, -C_{1-4}алкил-C_{3-6}циклоалкила, $C(O)NR^{10}R^{11}$, C_{4-7} гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный C_{3-6}циклоалкил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, гидроксила и галогена; или две группы R^4 при одном и том же атоме могут образовывать C_{3-6}циклоалкил, или две группы R^4 группы на соседних кольцевых атомах могут образовывать фенил, C_{4-6} карбоцикл, C_{4-6} гетероцикл или 7-членную мостиковую кольцевую систему, необязательно содержащую 1 гетероатом, выбранный из азота и кислорода, причем указанный фенил, C_{3-6}циклоалкил C_{4-6} карбоцикл и C_{4-6} гетероцикл может быть необязательно замещен 1–2 C_{1-4} алкилами, галогеном или галоген-замещенным C_{1-4}алкилом;

R^8 и R^9, каждый независимо, выбраны из водорода, -$C(O)C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила; или R^8 и R^9 могут объединяться с образованием 4-6-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из азота или кислорода, причем указанный дополнительный азот может быть необязательно замещен C_{1-4} алкилом; и

R^{10} и R^{11}, каждый независимо, выбраны из водорода и C_{1-4} алкила.

В одном варианте реализации изобретения данное изобретение относится к соединению формулы (I):



;

(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{3-6}циклоалкила, -C_{1-2} алкил-C_{3-6}циклоалкила, полностью насыщенного 4–7-членного гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, -C_{1-2} алкил-C_{4-7} гетероцикла, причем C_{4-7} гетероцикл может быть полностью или частично насыщенным и содержать 1–2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, -C_{1-4} алкил-O-C_{1-2} алкила, полностью насыщенного 5–8-членного мостикового карбоциклического кольца, полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, 5-10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, и 5-10-членной спиро-гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где R^1 может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые независимо выбраны из галогена, нитрила, оксо, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, C_{4-7} гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, C_{1-4} алкил-O-C_{1-2} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси;

R^2 представляет собой водород, $C_{1–4}$ алкил или галоген;

R^3 выбран из группы, состоящей из

i. 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный гетероарил необязательно замещен 1–3 R^4;

ii. Фенил, необязательно замещенный 1–3 R^4,

iii. 5–6-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, имеющий 1–2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен 1–3 R^4;

iv. частично или полностью насыщенный $C_{3–6}$ циклоалкил, который может быть необязательно замещен 1–3 R^4;

v. 7–10-членная конденсированная гетеробициклическая кольцевая система, имеющая 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4; и

vi. 7–10-членная конденсированная бициклическая кольцевая система, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4;

X_1 и X_2 независимо выбраны из N, CH и CR^5, где только один из X_1 или X_2 может представлять собой N;

R^5 выбран из галогена, $C_{1–4}$алкила, нитрила и $-OR^6$;

R^6 представляет собой водород или необязательно замещенный $C_{1–5}$алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, $C_{1–4}$алкокси, $C_{3–6}$циклоалкил, фенил и 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанные $C_{3–6}$циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R^7;

каждый R^7 независимо выбран из оксо, галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила и $C_{1–4}$ алкила;

R^4 в каждом случае независимо выбран из CN, гидроксила, $C_{1–4}$ алкила, CN-замещенного $C_{1–4}$ алкила, оксо, галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$алкила, $-NR^8R^9$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–4}$ алкокси-$C_{1–4}$ алкокси, гидрокси-замещенного $C_{1–4}$ алкила, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкокси, $C_{3–6}$циклоалкила, $C(O)NR^{10}R^{11}$ и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный $C_{3–6}$циклоалкил и гетероарил могут быть необязательно замещены 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, гидроксила и галогена; или две группы R^4 при одном и том же атоме могут образовывать $C_{3–6}$циклоалкил, или две группы R^4 на соседних кольцевых атомах могут образовывать фенил, C_{4-6} карбоцикл, C_{4-6} гетероцикл или 7-членную мостиковую кольцевую систему, необязательно содержащую 1 гетероатом, выбранный из азота и кислорода, причем указанный фенил, $C_{3–6}$циклоалкил C_{4-6} карбоцикл и C_{4-6} гетероцикл могут быть необязательно замещены 1–2 $C_{1–4}$ алкилами, атомами галогенов или галоген-замещенными $C_{1–4}$алкилами;

R^8 и R^9, каждый независимо, выбраны из водорода, $-C(O)C_{1–4}$ алкила и $C_{1–4}$ алкила; или R^8 и R^9 могут объединяться с образованием 4-6-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из азота или кислорода, причем указанный дополнительный азот может быть необязательно замещен $C_{1–4}$ алкилом; и

R^{10} и R^{11}, каждый независимо, выбраны из водорода и $C_{1–4}$ алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I') или (I) , или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтический носитель. Такие

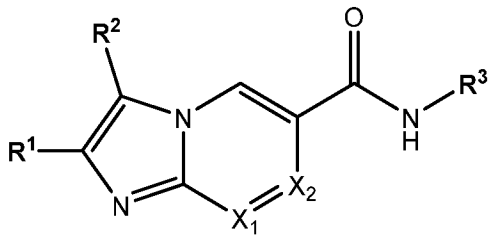
композиции можно вводить в соответствии со способом по данному изобретению, обычно как часть терапевтического режима для лечения или предотвращения состояний и нарушений, связанных с активностью киназ, связанных с рецептором интерлейкина-1. В конкретном аспекте фармацевтические композиции могут дополнительно содержать еще один или более терапевтически активных ингредиентов, подходящих для применения в комбинации с соединениями по данному изобретению. В более конкретном аспекте дополнительный терапевтически активный ингредиент представляет собой средство для лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний, рака, сердечно-сосудистых заболеваний, аллергии, астмы, болезни Альцгеймера и заболеваний, связанных с гормонами.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим комбинациям, включающим соединения по данному изобретению и другие терапевтические агенты, для применения в качестве лекарственного средства при лечении пациентов, страдающих расстройствами, связанными с активностью киназ, связанных с рецептором интерлейкина-1. Такие комбинации можно вводить в соответствии со способом по данному изобретению, обычно как часть терапевтического режима для лечения или профилактики аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний, рака, сердечно-сосудистых заболеваний, аллергии, астмы, болезни Альцгеймера и гормональных заболеваний. Соответственно, остается потребность в поиске ингибиторов протеинкиназы, пригодных в качестве терапевтических агентов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям и их фармацевтическим составам, которые могут быть пригодны для лечения или профилактики состояний и/или нарушений посредством опосредования функции IRAK4, таких как неврологические и нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, ишемический инсульт, церебральная ишемия, гипоксия, TBI (Травматическое повреждение головного мозга), CTE (хроническая травматическая энцефалопатия), эпилепсия, болезнь Паркинсона (PD), рассеянный склероз (MS) и боковой амиотрофический склероз (ALS).

В первом дополнительном варианте реализации изобретения предложено соединение формулы (I'):

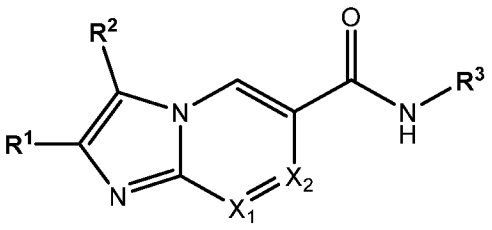


;

(I')

или его фармацевтически приемлемая соль, причем переменные в формуле (I ') имеют значения, указанные в первом аспекте выше.

Во втором дополнительном варианте реализации изобретения предложено соединение формулы (I):



;

(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из $C_{1–5}$ алкила, $C_{3–6}$циклоалкила, -$C_{1–2}$ алкил-$C_{3–6}$циклоалкила, полностью насыщенного 4–7-членного гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, -$C_{1–2}$ алкил-$C_{4–7}$ гетероцикла, причем $C_{4–7}$ гетероцикл может быть полностью или частично насыщенным и содержать 1–2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, -$C_{1–4}$ алкил-O-$C_{1–2}$ алкила, полностью насыщенного 5–8-членного мостикового карбоциклического кольца, полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, 5-10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, и 5-10-членной спиро-гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где R^1 может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые независимо выбраны из галогена, нитрила, оксо, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, гидроксизамещенного $C_{1–4}$ алкила, $C_{1–4}$ алкила, $C_{4–7}$ гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, $C_{1–4}$ алкил-O-$C_{1–2}$ алкила, гидроксила и $C_{1–4}$ алкокси;

R^2 представляет собой водород, $C_{1–4}$ алкил или галоген;

R^3 выбран из группы, состоящей из

i. 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный гетероарил необязательно замещен 1–3 R^4;

ii. Фенил, необязательно замещенный 1–3 R^4,

iii. 5–6-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, имеющий 1–2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен 1–3 R^4;

iv. частично или полностью насыщенный $C_{3–6}$ циклоалкил, который может быть необязательно замещен 1–3 R^4;

v. 7–10-членная конденсированная гетеробициклическая кольцевая система, имеющая 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4; и

vi. 7–10-членная конденсированная бициклическая кольцевая система, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4;

X_1 и X_2 независимо выбраны из N, CH и CR^5, где только один из X_1 или X_2 может представлять собой N;

R^5 выбран из галогена, $C_{1–4}$алкила, нитрила и -OR^6;

R^6 представляет собой водород или необязательно замещенный $C_{1–5}$алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, $C_{1–4}$алкокси, $C_{3–6}$циклоалкил, фенил и 4–7-

членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанные C_{3-6}циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R^7;

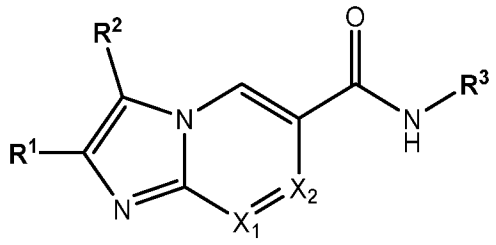
каждый R^7 независимо выбран из оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила;

R^4 в каждом случае независимо выбран из CN, гидроксила, C_{1-4} алкила, CN-замещенного C_{1-4} алкила, оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1-4}алкила, $-NR^8R^9$, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси-C_{1-4} алкокси, гидрокси-замещенного C_{1-4} алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкокси, C_{3-6}циклоалкила, $C(O)NR^{10}R^{11}$ и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный C_{3-6}циклоалкил и гетероарил могут быть необязательно замещены 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, гидроксила и галогена; или две группы R^4 при одном и том же атоме могут образовывать C_{3-6}циклоалкил, или две группы R^4 на соседних кольцевых атомах могут образовывать фенил, C_{4-6} карбоцикл, C_{4-6} гетероцикл или 7-членную мостиковую кольцевую систему, необязательно содержащую 1 гетероатом, выбранный из азота и кислорода, причем указанный фенил, C_{3-6}циклоалкил C_{4-6} карбоцикл и C_{4-6} гетероцикл могут быть необязательно замещены 1–2 C_{1-4} алкилами, атомами галогенов или галоген-замещенными C_{1-4}алкилами;

R^8 и R^9, каждый независимо, выбраны из водорода, $-C(O)C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила; или R^8 и R^9 могут объединяться с образованием 4-6-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из азота или кислорода, причем указанный дополнительный азот может быть необязательно замещен C_{1-4} алкилом; и

R^{10} и R^{11}, каждый независимо, выбраны из водорода и C_{1-4} алкила.

В третьем варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по первому или второму варианту реализации формулы (I):



;

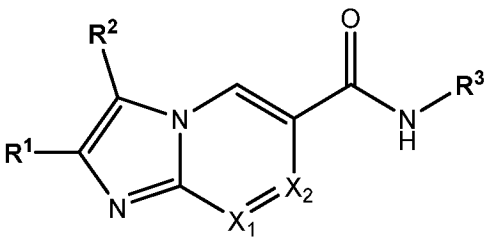
(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 представляет собой H; и

X_1 представляет собой N или CH; и X^2 представляет собой CR^5; а остальные переменные являются такими, как определено в первом или втором варианте реализации.

В четвертом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по первому или второму варианту реализации формулы (I):



;

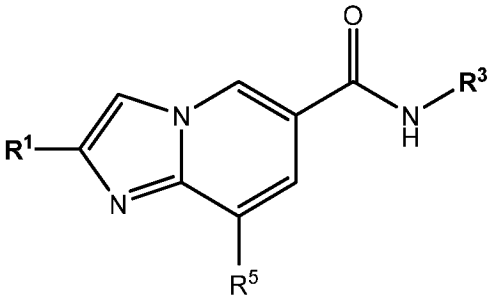
(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 представляет собой H; и

X_1 представляет собой CR^5 и X^2 представляет собой N или CH; а остальные переменные являются такими, как определено в первом или втором варианте реализации.

В пятом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по первому или второму варианту реализации формулы (Ia):

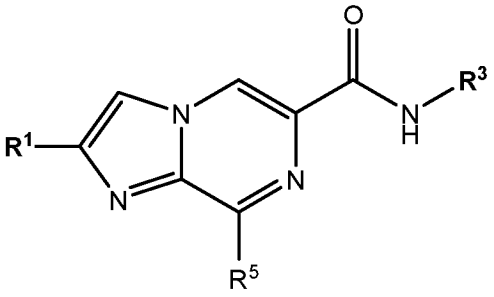


;

(Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль, причем переменные являются такими, как определено в первом или втором варианте реализации.

В шестнадцатом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по первому или второму варианту реализации формулы (Ib):

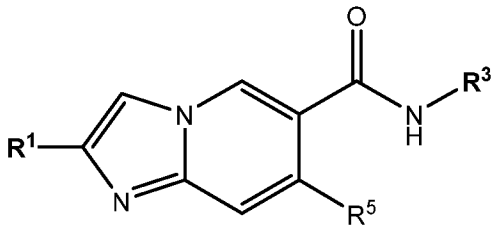


;

(Ib)

или его фармацевтически приемлемая соль, причем переменные являются такими, как определено в первом или втором варианте реализации.

В семнадцатом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по первому или второму варианту реализации формулы (Ic):

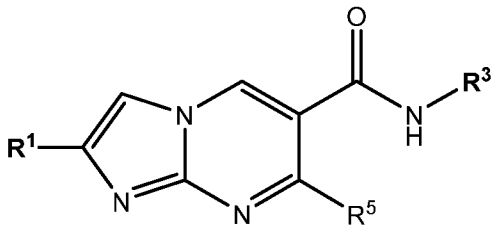


;

(Ic)

или его фармацевтически приемлемая соль, причем переменные являются такими, как определено в первом или втором варианте реализации.

В восьмом варианте реализации изобретения в данном изобретении предложено соединение по первому или второму варианту реализации формулы (Id):



;

(Id)

или его фармацевтически приемлемая соль, причем переменные являются такими, как определено в первом или втором варианте реализации.

В девятом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение согласно любому из предыдущих вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 выбран из группы, состоящей из

i. 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный гетероарил необязательно замещен 1–3 R^4;

ii. Фенил, необязательно замещенный 1–3 R^4,

iii. 5–6-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, имеющий 1–2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен 1–3 R^4;

iv. частично или полностью насыщенный C_{3-6} циклоалкил, который может быть необязательно замещен 1–3 R^4;

v. 7–10-членная конденсированная гетеробициклическая кольцевая система, имеющая 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4; и

vi. 7–10-членная конденсированная бициклическая кольцевая система, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4; и

остальные переменные определены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах реализации.

В десятом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому из предшествующих вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, пиридинил-2(1H)-он или 9–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H) -он или бициклический гетероарил, каждый, необязательно замещены 1 или 2 R^4; а остальные переменные являются такими, как определено в девятом варианте реализации.

В одиннадцатом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому из предшествующих вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–2 атомов азота, пиридинил-2(1H) -он или 9–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 2–3 атома азота, причем каждый моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H)-он или бициклический гетероарил необязательно замещен 1 или 2 R^4; а остальные переменные такие, как определено в десятом варианте реализации.

В двенадцатом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до одиннадцатого вариантов реализации изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4, в каждом случае независимо выбран из гидроксила, галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, -NR^8R^9, $C_{1–4}$алкокси, $C_{3–6}$циклоалкил и $C_{1–4}$ алкила; а остальные переменные определены в девятом, десятом или одиннадцатом вариантах реализации. В одном варианте реализации изобретения R^4, в каждом случае независимо выбран из гидроксила, галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, -NR^8R^9, и $C_{1–4}$ алкила; а остальные переменные определены как в любом от первого до одиннадцатого вариантов реализации.

В тринадцатом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до восьмого вариантов реализации изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 выбран из пиридила, оксазолила, пиразинила, оксадиазоила, тиофенила, тиазолила, изотиазолила, пиразолила, имидазолила, где указанный R^3 необязательно замещен 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, -NR^8R^9 и $C_{1–4}$ алкила; а оставшиеся переменные определены как в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах реализации изобретения.

В четырнадцатом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до восьмого вариантов реализации изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 представляет собой пиридинил-2(1H)-он, необязательно замещенный 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, -NR^8R^9 и $C_{1–4}$

алкила; а оставшиеся переменные определены как в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах реализации изобретения.

В пятнадцатом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до восьмого вариантов реализации изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 представляет собой фенил, причем указанный фенил необязательно замещен 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила; а оставшиеся переменные определены как в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах реализации изобретения.

В шестнадцатом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до восьмого вариантов реализации изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 выбран из группы, состоящей из 1,3-дигидроизобензофурана, 2,3-дигидробензофурана, 4-оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутана], оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутана], бицикло[3.1.0]гексана, циклогексила, спиро[2,5]октана, (1S,5R)-1-метилбицикло[3.1.0]гексана, спиро[2,5]октана, 1,2,3,4-тетрагидронафталина, тетрагидрофурана, 2,3-дигидробензофурана, 2,3-дигидро-1H-индена, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина, пиридо[3,2-d]пиримидинила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,4-эпоксинафталина, 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола, 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина, 1,2,3,4-тетрагидронафталина, индолин-2-она, 2,3-дигидробензофурана, пиразоло[1,5-a]пиримидина, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она, хромана и изохромана, причем указанный R^3 необязательно замещен 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила; а оставшиеся переменные определены как в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах реализации изобретения.

В семнадцатом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до восьмого вариантов реализации изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, где:

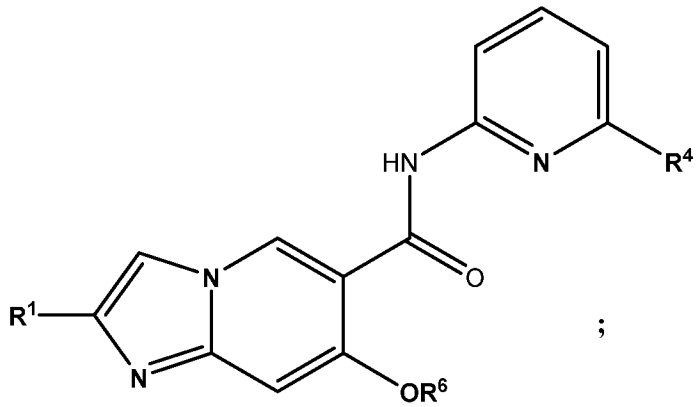
R^3 выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклогексила, бицикло[3.1.0]гексана, бицикло[4.1.0]гептана, тетрагидрофурана, 4-оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутана], оксаспиробицикло[3.2.0]гептана, спиро[2,5]октана, фенила, 2H-1,2,3-триазола, изоксазола, изотиазола, тиазола, пиразола, пиридина, пиридинил-2(1H)-она, 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина, пиразоло[1,5-a]пиридина, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина, изотиазоло[4,3-b]пиридина, пиримидина, пиримидин-4(3H)-она, пиразоло[1,5-a]пиримидина, пиридо[3,2-d]пиримидина, имидазо[1,2-b]пиридазина, тиено[2,3-b]пиразина, 1H-бензо[d]имидазола, бензо[d]тиазола, 2,3-дигидробензофурана, индана, 2,3-дигидро-1H-индена, 1,6-нафтиридина, 1,5-нафтиридина, 5,6,7,8-тетрагидронафталина, 2H-индазола, 6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазина, тиофена, хромана и изохромана, а оставшиеся переменные определены как в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах реализации изобретения. В одном варианте реализации изобретения для соединений, описанных в семнадцатом варианте реализации изобретения, или их фармацевтически приемлемой соли, группа R^3 необязательно замещена 1–3 (*например* 1 или 2) R^4, независимо выбранным из гидроксила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$, C_{1-4}алкокси, C_{3-6}циклоалкила и C_{1-4} алкила. В другом варианте реализации для соединений, описанных в седьмом варианте реализации или его фармацевтически приемлемой соли группа R^3 необязательно замещена 1–2 R^4, независимо выбранными из гидроксила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$, и C_{1-4} алкила.

В восемнадцатом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до восьмого вариантов реализации изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 выбран из группы, состоящей из: 2-циклобутилциклопропила, (1R,2S)-2-циклобутилциклопропила, 3-метилциклобутила, 2,3-диметилциклогексила, 3-фторциклогексила, 2-метоксициклогексила, (1R,2R)-2-метоксициклогексила, 3-циклопропилциклогексила, (1R,3S)-3-циклопропилциклогексила, (1S,4S)-4-метоксициклогексила, 4-метоксициклогексила, бицикло[3.1.0]гексан-1-ила, (1R,5R)-бицикло[3.1.0]гексан-1-ила, 7,7-дифторбицикло[4.1.0]гептан-2-ила, 4-фортетрагидрофуран-3-ила, 4-оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутан]-7-ила, спиро[2,5]октан-5-ила, 3-хлорфенила, 3,5-дихлорфенила, 2-фторфенила, 3-фторфенила, 2,3-дифторфенила, 3,5-дифторфенила, 2,3,5-трифторфенила, 3,4,5-трифторфенила, 3-хлор-2-фторфенила, 2-хлор-3-фторфенила, 3-хлор-5-фторфенила, 3,5-дихлор-4-фторфенила, 3-циано-2-фторфенила, м-толила, 2,3-диметилфенила, 3,5-диметилфенила, 2-этилфенила, 2-изобутилфенила, 3-циклопропилфенила, 3-(фторметил)фенила, 3-(дифторметил)фенила, 3-(трифторметил)фенила, 3-(дифторметил)-4-фторфенила, 3-(дифторметил)-5-фторфенила, 3-(дифторметил)-4,5-дифторфенила, 2-метил-3-(трифторметил)фенила, 2-фтор-3-(трифторметил)фенила, 2-фтор-3-метилфенила, 3-фтор-2-метилфенила, 3-фтор-5-метилфенила, 3,4-дифтор-2-метилфенила, 3-(1,1-дифторэтил)фенила, 3-(1,1,2-трифторэтил)фенила, 2-хлор-3-метилфенила, 3-хлор-2-метилфенила, 3-метоксифенила, 3-метокси-2-метилфенила, 2-метокси-3,5-диметилфенила, 3-хлор-2-метоксифенила, 5-хлор-2-метоксифенила, 4-фтор-2-метоксифенила, 3-фтор-2-метоксифенила, 3-фтор-5-метоксифенила, 5-фтор-2-метоксифенила, 2-изопропоксифенила, 5-фтор-2-изопропоксифенила, 4-фтор-2-изопропоксифенила, 2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ила, 3-метилизоксазол-4-ила, изотиазол-4-ила, изоксазол-5-ила, тиазол-2-ила, 4-метилтиазол-5-ила, 4-этилтиазол-5-ила, 4-изопропилтиазол-5-ила, 4-(дифторметил)тиазол-2-ила, 5-хлор-4-метилтиазол-2-ила, 4-(трифторметил)тиазол-2-ила, 3-метоксиизотиазол-4-ила, 1-метил-1H-пиразол-3-ила, 1,5-диметил-1H-пиразол-4-ила, 1-этил-1H-пиразол-3-ила, 5-этил-1-метил-1H-пиразол-4-ила, 5-фтор-1-метил-1H-пиразол-3-ила, 1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ила, 1-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ила, 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ила, 1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-3-ила, 1-циклопропил-1H-пиразол-3-ила, 1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-3-ила, 5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-4-ила, 1-(2,2-дифторциклопропил)-1H-пиразол-3-ила, 1-циклобутил-1H-пиразол-3-ила, 1-циклопентил-1H-пиразол-3-ила, 1-(цианометил)-1H-пиразол-3-ила, 1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-3-ила, 1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ила, пиридин-2-ила, 6-цианопиридин-2-ила, 4-фторпиридин-2-ила, 5-фторпиридин-2-ила, 6-(цианометил)пиридин-2-ила, 2-метилпиридин-3-ила, 6-метилпиридин-2-ила, 4,6-диметилпиридин-2-ила, 6-(дифторметил)пиридин-2-ила, 2-(дифторметил)пиридин-4-ила, 6-этилпиридин-2-ила, (2-этил-5-фторпиридин-3-ила, 6-(1,2-дифторэтил)пиридин-2-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ила, 2-изопропилпиридин-3-ила, 2-циклопропилпиридин-3-ила, 6-циклопропилпиридин-2-ила, 2-(дифторметокси)пиридин-3-ила, 6-(дифторметокси)пиридин-2-ила, 6-(трифторметокси)пиридин-2-ила, 2-метоксипиридин-3-ила, 3-метоксипиридин-4-ила, 6-метоксипиридин-2-ила, 2-(2,2-дифторэтокси)пиридин-3-ила, 6-(2,2-дифторэтокси)пиридин-2-ила, 6-этоксипиридин-2-ила, 2-изопропоксипиридин-3-ила, 2-гидроксипиридин-3-ила, 6-(гидроксиметил)пиридин-2-ила, 6-гидрокси-2-метоксипиридин-3-ила, 3-метокси-2-метилпиридин-4-ила, 5-фтор-2-метоксипиридин-3-ила, 6-(диметиламино)пиридин-2-ила, 1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ила, 1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ила, 1-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ила, 1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ила, 5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ила, 5-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ила, 1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ила, 2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидропиридин-3-ила, 6-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ила, 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2-ила, 6-(изоксазол-4-ил)пиридин-2-ила, 6-(оксазол-5-ил)пиридин-2-ила, пиразоло[1,5-a]пиридин-2-ила,

пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ила, пиразоло[1,5-a]пиридин-7-ила, 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ила, 4-фторпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила, 4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-8-ила, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ила, изотиазоло[4,3-b]пиридин-3-ила, 4-(дифторметил)пиримидин-2-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ила, пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ила, пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ила, 5-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, 6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, 5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, 6-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, 5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, 5-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, 6-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, 6-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, 3-хлорпирроло[1,2-a]пиримидин-8-ила, пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ила, имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ила, 6-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ила, тиено[2,3-b]пиразин-7-ила, 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-7-ила, 2,3-дигидробензофуран-4-ила, индан-4-ила, 2,3-дигидро-1H-инден-4-ила, 3-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ила, 1,6-нафтиридин-8-ила, 1,5-нафтиридин-4-ила, 5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,4-ероксинафталин-5-ила, 2-метил-2H-индазол-7-ила, 6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-ила, 4-хлортиофен-3-ила, 4-метилтиофен-3-ила, хроман-8-ила и изохроман-5-ил.

В девятнадцатом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому одному из вариантов реализации изобретения одной, двух, трех и четырех из формулы (II):



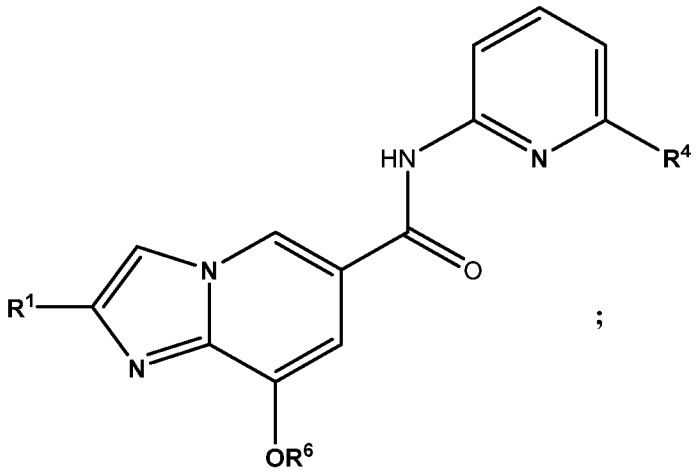
;

(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5}алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, C_{1-4}алкокси, C_{3-6}циклоалкил, фенил и 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанный C_{3-6}циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R^7; а остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем или четвертом вариантах реализации.

В двадцатом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому из вариантов реализации одной, двух, трех и четырех из формулы (III):



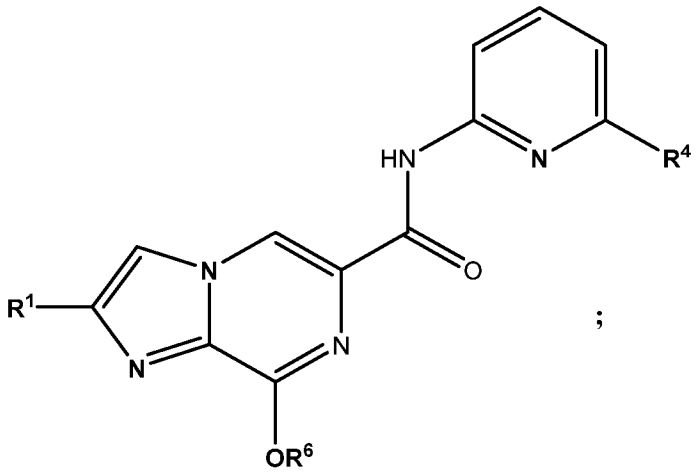
;

(III)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5}алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, C_{1-4}алкокси, C_{3-6}циклоалкил, фенил и 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанный C_{3-6}циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R^7; остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем или четвертом вариантах реализации.

В двадцать первом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому из вариантов реализации одной, двух или трех из формулы (IV):



;

(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5}алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, C_{1-4}алкокси, C_{3-6}циклоалкил, фенил и 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанный C_{3-6}циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R^7; остальные

переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем или четвертом вариантах реализации.

В двадцать втором варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому из предшествующих вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой полностью насыщенный C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанный C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система может быть необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4}алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4}алкокси; или R^1 представляет собой C_{1-5} алкил, который необязательно замещен 1 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, гидроксила, C_{1-4}алкокси и C_{3-6}циклоалкила, причем указанный C_{3-6}циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4}алкокси; а остальные переменные определены как в любом от первого до двадцать пятого вариантов реализации.

В двадцать третьем варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому из предшествующих вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой полностью насыщенный C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанный C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система может быть необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4}алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4}алкокси; а остальные переменные определены как в любомот первого до двадцать пятого вариантов реализации.

В двадцать четвертом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до двадцать пятого вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-5} алкил, который необязательно замещен 1 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила, C_{1-4}алкокси и C_{3-6}циклоалкила, причем указанный C_{3-6}циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4}алкокси; а остальные переменные определены как в любом от первого до двадцать пятого вариантов реализации.

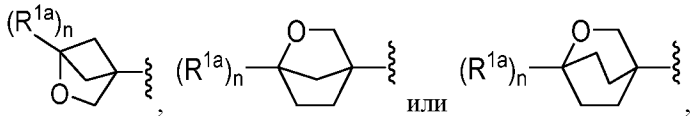
В двадцать пятом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до двадцать пятого вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный 1 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила, C_{1-4}алкокси и C_{3-6}циклоалкил, причем указанный C_{3-6}циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4}алкокси; а остальные переменные определены как в любом от первого до двадцать пятого вариантов реализации.

В двадцать шестом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до двадцать пятого вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1

выбран из группы, состоящей из C_{3-6}циклоалкила, -C_{1-2} алкил-C_{3-6}циклоалкила, полностью насыщенного 4–7-членного гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, -C_{1-2} алкил-C_{4-7} гетероцикла, причем C_{4-7} гетероцикл может быть полностью или частично насыщенным и содержать 1–2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, может представлять собой полностью насыщенное 5–8-членное мостиковое карбоциклическое кольцо, полностью насыщенное 5–8-членнуюмостиковую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую 1–2 гетероатомов, независимо выбранных из азота и кислорода, 5-10-членную конденсированную гетеробициклическую кольцевую систему, имеющую 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, и 5-10-членную спиро-гетеробициклическую кольцевую систему, содержащую 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где R^1 может быть необязательно замещенным 1, 2 или 3 заместителями R^{1a}, которые независимо выбраны из галогена, нитрила, оксо, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, C_{4-7} гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, C_{1-4} алкил-O-C_{1-2} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси; а остальные переменные определены как в любом от первого до двадцать пятого вариантов реализации.

В двадцать седьмом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до двадцать пятого вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 5–8членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещена одним или двумя заместителями R^{1a}, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4}алкокси; и оставшиеся переменные являются такими, как определено по любому от первого до двадцать пятого вариантов реализации. В одном варианте реализации изобретения R^1 представляет собой 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую один атом кислорода, причем 5–8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями R^{1a}, независимо выбранным из C_{1-4}алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4}алкокси; а оставшиеся переменные определены как в двадцать седьмом варианте реализации. В одном варианте реализации изобретения R^1 представляет собой 5–8 членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, 2-оксабицикло[2.1.1]гексана, 3-оксабицикло[2.1.1]гексана, 3-оксабицикло[4.1.0]гептана, 2-оксабицикло[2.2.1]гептана, 2-оксабицикло[2.2.1]гептана, 2-оксабицикло[3.1.1]гептана, 2-оксабицикло[2.2.2]октана, 8-оксабицикло[3.2.1]октана и 2,6-диоксабицикло[3.2.1]октана, причем 5–8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями R^{1a}, независимо выбранным из C_{1-4}алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4}алкокси; а оставшиеся переменные определены как в двадцать седьмом варианте реализации.

В двадцать восьмом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до двадцать пятого вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 5–8 членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, представленную следующей формулой:



где R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил или галоген-замещенный C_{1-4} алкил; и n равно 0 или 1; а оставшиеся переменные определены как в двадцать седьмом варианте реализации. В одном варианте реализации изобретения R^{1a} представляет собой CH_3 или CH_2F.

В двадцать пятом варианте реализации изобретения в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до двадцать пятого вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из H, Cl, трифторметила, 1,1-дифторэтила, 1-циано-1-метил-этила, 2-цианопропила, 3-метоксипропила, 1-циано-2-метилпропан-2-ила, т-бутила, циклопропила, 1-метоксициклопропила, 2-фторциклопропила, (1R,2S)-2-фторциклопропила, (1S,2R)-2-фторциклопропила, (1R,2R)-2-фторциклопропила, (1S,2S)-2-фторциклопропила, 2,2-дифторциклопропила, (1R)-2,2-дифторциклопропила, (1S)-2,2-дифторциклопропила, 3-метоксициклобутила, 3-метоксициклопентила, бицикло[1.1.1]пентан-1-ила, 3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ила, 3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ила, 3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанила, 3-(дифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ила, тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидрофуран-3-ила, (S)-тетрагидрофуран-3-ила, (R)-тетрагидрофуран-3-ила, (тетрагидрофуран-3-ил)метила, (S)-(тетрагидрофуран-3-ил)метила, (R)-(тетрагидрофуран-3-ил)метила, тетрагидро-2H-пиран-3-ила, (S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ила, (R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила, 2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ила, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метила, 1,4-диоксан-2-ила, (1,4-диоксан-2-ил)метил, 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ила, (1S,5R)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-ила, 2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ила, 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ила, 1-метил-3-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ила, 1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ила, 1,3,3-триметил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ила, 3-оксабицикло[4.1.0]гептан-7-ила, 2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ила, 2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ила, 2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ила, (1S,4R)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ила, (1R,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ила, 1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ила, (1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ила, (1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ила, 1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ила, 1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ила, 1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ила, 5-оксаспиро[2.4]гептан-1-ила, 1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ила, 4-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ила, 8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 4-оксаспиро[2,5]октан-1-ила, 6-оксаспиро[2,5]октан-2-ила, 6-оксаспиро[3,4]октан-2-ила, 2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ила, (1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ила, 4-метил-3-оксаспиро[бицикло[2.1.1]гексан-2,3'-оксатен]-1-ила, и 1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ила; и оставшиеся переменные являются такими, как определено по любому от первого до двадцать пятого вариантов реализации.

В тринадцатом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение формулы (I'), (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) по любому одному из вариантов реализации изобретения от первого до восьмого или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой C_{1-5} алкил, который необязательно замещен 1 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила, C_{1-4}алкокси и C_{3-6}циклоалкила, причем указанный C_{3-6}циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4}алкокси; и

R^3 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из и C_{1-4} алкила и галоген-замещенного C_{1-4} алкила; а остальные переменные определены как в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах реализации.

В тридцать первом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение формулы (I'), (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) по любому одному из вариантов реализации изобретения от первого до восьмого или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой полностью насыщенный C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанный C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система могут быть необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4}алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4}алкокси; и

R^3 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из и C_{1-4} алкила и галоген-замещенного C_{1-4} алкила; а остальные переменные определены как в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом восьмом вариантах реализации.

В тридцать первом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до тридцать первого варианту реализации, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5}алкил или необязательно замещенный C_{3-6}циклоалкил, причем C_{1-5}алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, и C_{1-4}алкокси и C_{3-6}циклоалкил, необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4}алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4}алкокси; а остальные переменные определены как в любом от первого до тридцать первого вариантов реализации изобретения.

В тридцать третьем варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до тридцать второго варианта реализации изобретения, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^6 выбран из группы, состоящей из метила, этила, 2-(дифторметокси)этила, дифторметила, 2-фторэтила, 2,2-дифторэтила, пропила, изопропила, 1,1,1-трифторпропан-2-ила), (R)-1,1,1-трифторпропан-2-ила), (S)-1,1,1-трифторпропан-2-ила), втор-бутила, (R)-втор-бутила, (S)-втор-бутила, изобутила, циклопропилметила, циклобутила, 3-метилциклобутила, 3-(дифторметил)циклобутила, 3,3-дифторциклобутила, 3,3-диметилциклобутила, 2,2-диметилциклобутила, 3-этоксициклобутила, циклопентила, спиро[2,3]гексан-5-ила, оксетан-3-ила, 4-оксаспиро[2.4]гептан-6-ила, тетрагидрофуран-3-ила, (R)-тетрагидрофуран-3-ила, (S)-тетрагидрофуран-3-ила, 5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-2H-пиран-3-ила, (R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ила, (S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила, (7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метила, (3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метила, (4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метила, (3,3-дифторциклобутил)метила, (2,2-дифторциклопропил)метила, 1-метил-2-оксопирролидин-3-ила и 2-(тетрагидрофуран-3-ил)этила; а оставшиеся переменные являются такими, как определено в любом из вариантов реализации от первого до тридцать второго варианта реализации.

В тридцать четвертом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по первому или второму варианту реализации, где соединение представлено формулой (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой 5–8 членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещена одним или двумя заместителями R^{1a};

R^{1a}, в каждом случае независимо выбран из C_{1-4}алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4}алкокси;

R^3 представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, пиридинил-2(1H)-он или 9–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H) -он или бициклический гетероарил, каждый, необязательно замещены 1 или 2 R^4;

R^4, в каждом случае независимо выбран из гидроксила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, -NR^8R^9 и C_{1-4} алкила;

R^5 представляет собой OR^6; и

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5}алкил или необязательно замещенный C_{3-6}циклоалкил, причем C_{1-5}алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила и C_{1-4}алкокси и C_{3-6}циклоалкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4}алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4}алкокси.

В одном варианте реализации изобретения соединение представлено формулой (Ic) или (Id).

В тридцать пятом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по тридцать четвертого варианту реализации, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую один атом кислорода, причем 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещена одним заместителем R^{1a};

R^{1a} представляет собой C_{1-4}алкил или галоген-замещенный C_{1-4} алкил;

R^3 представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–2 атомов азота, пиридинил-2(1H) -он или 9–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 2–3 атома азота, причем каждый моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H) -он или бициклический гетероарил необязательно замещен 1 или 2 R^4;

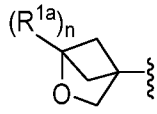
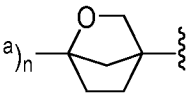
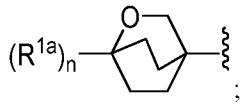
R^4, в каждом случае независимо выбран из гидроксила, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, и C_{1-4} алкила;

R^5 представляет собой OR^6; и

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5}алкил или необязательно замещенный C_{3-6}циклоалкил, причем C_{1-5}алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, и C_{3-6}циклоалкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранным из C_{1-4}алкила, галоген-замещенного C_{1-4}алкила и галогена.

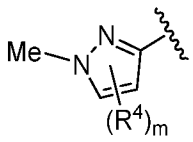
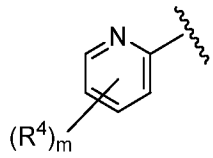
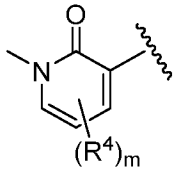
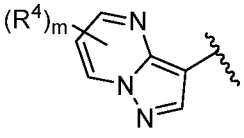
В одном варианте реализации изобретения для соединений тридцать пятого варианта реализации или его фармацевтически приемлемой соли 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система, представленная R^1, выбрана из группы, состоящей из 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, 2-оксабицикло[2.1.1]гексана, 3-оксабицикло[2.1.1]гексана, 3-оксабицикло[4.1.0]гептана, 2-оксабицикло[2.2.1]гептана, 2-оксабицикло[2.2.1]гептана, 2-оксабицикло[3.1.1]гептана, 2-оксабицикло[2.2.2]октана, 8-оксабицикло[3.2.1]октана и 2,6-диоксабицикло[3.2.1]октана, причем 5–8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним заместителем R^{1a}; а остальные переменные такие, как определено в тридцать пятом варианте реализации.

В тридцать шестом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по тридцать пятому варианту реализации, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой  ,  или  ;

R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил или галоген-замещенный C_{1-4} алкил;

n равно 0 или 1;

R^3 представляет собой  ,  ,  или  ;

R^4 представляет собой гидроксил, C_{1-4} алкил или галоген-замещенный C_{1-4} алкил;

m равно 0, 1 или 2;

R^5 представляет собой OR^6; и

R^6 представляет собой C_{1-4}алкил или C_{4-6}циклоалкил.

В тридцать седьмом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение по тридцать шестому варианту реализации, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^{1a} представляет собой CH_3 или CH_2F; и R^4 представляет собой CH_3, CHF_2 или OH; R^6 представляет собой $–CH(CH_3)_2$, циклобутил или циклопентил; а остальные переменные определены как в тридцать шестом варианте реализации.

В тридцать восьмом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение формулы (I'), (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой полностью насыщенный C_{4-7} гетероцикл или полностью насыщенную 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанный C_{4-7} гетероцикл или указанная 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4}алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4}алкокси;

R^3 представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, пиридинил-2(1H)-он, пиридинил-4(3H)-он или 9–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H)-он, пиридинил-4(3H)-он или бициклический гетероарил, каждый, необязательно замещены 1 или 2 R^4;

R^4, в каждом случае независимо выбран из гидроксила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$, C_{1-4}алкокси, C_{3-6}циклоалкил и C_{1-4} алкила;

R^5 представляет собой OR^6; и

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5}алкил или необязательно замещенный C_{3-6}циклоалкил, причем C_{1-5}алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила и C_{1-4}алкокси и C_{3-6}циклоалкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4}алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4}алкокси.

В тридцать девятом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение тридцать восьмого варианта реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой полностью насыщенный C_{4-7} гетероцикл выбран из группы, состоящей из тетрагидрофурана, тетрагидропирана и 1,4-диоксана, или полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, выбранной из группы, состоящей из 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, 2-оксабицикло[2.1.1]гексана, 3-оксабицикло[2.1.1]гексана, 3-оксабицикло[4.1.0]гептана, 2-оксабицикло[2.2.1]гептана, 2-оксабицикло[2.2.1]гептана, 2-оксабицикло[3.1.1]гептана, 2-оксабицикло[2.2.2]октана, 8-оксабицикло[3.2.1]октана и 2,6-диоксабицикло[3.2.1]октана, причем C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4}алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4}алкокси;

R^3 представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридина, пиримидина, 2H-1,2,3-триазола, изоксазола, изотиазола, тиазола, пиразола и тиофена, пиридинил-2(1H)-она, пиримидин-4(3H)-она, или 9–10-членный бициклический гетероарил, выбранный из пиразоло[1,5-a]пиридина, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина, изотиазоло[4,3-b]пиридина, пиразоло[1,5-a]пиримидина, пиридо[3,2-d]пиримидина, имидазо[1,2-b]пиридазина, тиено[2,3-b]пиразина, 1H-бензо[d]имидазола, бензо[d]тиазола, 1,6-нафтиридина, 1,5-нафтиридина и 2H-индазола, причем каждый моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H)-он, пиримидин-4(3H)-он или бициклический гетероарил необязательно замещен 1 или 2 R^4; а оставшиеся переменные определены выше как в тридцать восьмом варианте реализации.

В сороковом варианте реализации в данном изобретении предложено соединение, описанное в данном документе (*например*, соединение любого из примеров 1-658), или его фармацевтически приемлемая соль.

В сорок первом варианте реализации данного изобретения предложено соединение согласно первому варианту реализации, выбранное из группы, состоящей из:

7-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(3-метокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-N-(2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

2-(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-7-метокси-N-(2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(1-метил-3-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

2-[4-(фторметил)-3-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил]-7-метокси-N-(2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(8-оксаспиро[2,5]октан-2-ил)-N-(2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(3-метоксициклобутил)-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(4-оксаспиро[2,5]октан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(6-оксаспиро[3,4]октан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(2-цианопропил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(1-циано-2-метилпропан-2-ил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(1-метоксициклопропил)-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(5-оксаспиро[2.4]гептан-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(3-метоксициклопентил)-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(3-(дифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(3-оксабицикло[4.1.0]гептан-7-ил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(4-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(4-метил-3-оксаспиро[бицикло[2.1.1]гексан-2,3'-оксетан]-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

Рац-2-((1S,5R)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-7-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(тетрагидрофуран-3-илметил)-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(1-метоксициклопропил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(3-метоксициклобутил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(6-оксаспиро[3,4]октан-2-ил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(5-оксаспиро[2.4]гептан-1-ил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(6-оксаспиро[2,5]октан-2-ил)-n-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(3-метоксициклопентил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(2-цианопропил)-7-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(1-циано-2-метилпропан-2-ил)-7-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

(S)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

(R)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-(6-этилпиридин-2-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-(6-этилпиридин-2-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-(6-этилпиридин-2-ил)-7-метокси-2-(4-оксаспиро[2,5]октан-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-(6-этилпиридин-2-ил)-7-метокси-2-(3-метоксициклобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-(6-этилпиридин-2-ил)-7-метокси-2-(6-оксаспиро[3,4]октан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-этокси-2-[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]метил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-этокси-2-[[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]метил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-этокси-2-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-N-(6-метокси-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-этокси-2-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-N-(6-метокси-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-[(1R)-2,2-дифторциклопропил]-7-этокси-N-(6-метокси-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]-7-этокси-N-(6-метокси-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

(R)-8-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

(S)-8-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

8-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-этокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(1-циано-1-метил-этил)-N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-этокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

8-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

8-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

8-метокси-N-(6-метокси-2-пиридил)-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

8-метокси-N-(2-пиридил)-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

7-этокси-2-[(1R,2R)-2-фторциклопропил]-N-(6-метокси-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-этокси-2-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-N-(6-метокси-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-(6-метокси-2-пиридил)-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

2-тетрагидропиран-4-ил-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

N-[1-(2-метоксиэтил)пиразол-3-ил]-2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

N-(6-этил-2-пиридил)-8-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

N-[1-(дифторметил)пиразол-3-ил]-8-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

8-метокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

8-метокси-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

2-[1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил]-N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-этокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-метокси-2-(1-метоксициклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(дифторметил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-этоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(1,1-дифторэтил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(дифторметил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(дифторметил)-7-изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

2-(1,1-дифторэтил)-7-изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(3-метоксипропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

7-изопропокси-2-(3-метоксипропил)-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида;

N-(4-этилтиазол-5-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(4-метилтиазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(5-фтор-2-изопропоксифенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2,3-дигидробензофуран-4-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(3-метилизотиазол-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(4-фтор-2-изопропоксифенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2-фтор-3-метилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(4-хлортиофен-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(5-хлор-2-метоксифенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2,3-дифторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2-хлор-3-метилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(6-метилпиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(7,7-дифторбицикло[4.1.0]гептан-2-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(2,3,5-трифторфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(3-(1,1,2-трифторэтил)фенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

рац-N-((3R,4S)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(4-оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутан]-7-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3-(дифторметил)фенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(спиро[2,5]октан-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3-фтор-2-метилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(1,2,3,4-тетрагидро-1,4-эпоксинафталин-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(2-метилпиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(4-фторпиридин-2-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3,5-дихлорфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(3-метилциклобутил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(4-метилтиофен-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(3-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-N-(3,4,5-трифторфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-изотиазол-4-ил-7-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3-фторциклогексил)-7-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2-изобутилфенил)-7-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-[3-(фторметил)фенил]-7-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(м-толил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3-хлорфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3-(1,1-дифторэтил)фенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(пиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2-фторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2-циклопропилпиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

рац-N-((1R,5R)-бицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(4-изопропилтиазол-5-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3-фтор-5-метоксифенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3,5-дифторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2,3-диметилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

рац-N-((1R,2S)-2-циклобутилциклопропил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

рац-7-метокси-N-((1R,2R)-2-метоксициклогексил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(изотиазол-5-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(3-метоксифенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(3-метокси-2-метилфенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-((1s,4s)-4-метоксициклогексил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(хроман-8-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3-циклопропилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3-фторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(2-метокси-3,5-диметилфенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2-этилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2-изопропоксифенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3-(дифторметил)-5-фторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3-хлор-2-метоксифенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(5-хлор-4-метилтиазол-2-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3-хлор-5-фторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2-хлор-3-фторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3-хлор-2-метилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2,3-диметилциклогексил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3-фтор-5-метилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

рац-N-((1R,3S)-3-циклопропилциклогексил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3,5-диметилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(изохроман-5-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2-изопропилпиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(6-гидрокси-2-метоксипиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2-гидроксипиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(1-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(3-метоксипиридин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2-(2,2-дифторэтокси)пиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(1-(2,2-дифторциклопропил)-1H-пиразол-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(5-этил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(2-изопропоксипиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(3-метокси-2-метилпиридин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

7-метокси-N-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида;

N-хроман-8-ил-8-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида;

N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-8-метокси-2-тетрагидропиран-4-илимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида;

N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-8-этокси-2-тетрагидропиран-4-илимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида;

8-метокси-N-(2-метокси-3-пиридил)-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида;

8-этокси-N-(2-метокси-3-пиридил)-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида;

N-индан-4-ил-8-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида; и

N-индан-4-ил-8-этокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В сорок втором варианте реализации изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из предыдущих вариантов реализации, или его фармацевтически приемлемая соль.

В сорок третьем варианте реализации изобретения предложена фармацевтическая композиция по варианту реализации сорок два, или ее фармацевтически приемлемая соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

В сорок четвертом варианте реализации изобретения предложена фармацевтическая композиция по варианту реализации сорок три, дополнительно содержащая один или более дополнительных фармацевтических агентов.

Один вариант реализации изобретения включает способ снижения экспрессии или активности IRAK4 или иного воздействия на свойства и/или поведение полипептидов или полинуклеотидов IRAK4, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Сорок пятый вариант реализации изобретения представляет собой способ лечения IRAK4-опосредованного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из вариантов реализации изобретения от первого до сорок первого или его фармацевтической композиции по любому одному из вариантов реализации изобретения сорок два - сорок четыре.

В сорок шестом варианте реализации изобретения предложено применение соединения по любому из вариантов реализации с первого по сорок первый для лечения нарушения или заболевания у субъекта, опосредованного IRAK4.

В сорок седьмом варианте реализации изобретения обеспечивает применение соединения по любому из вариантов реализации с первого по сорок первый в производстве лекарственного средства для лечения нарушения или заболевания у субъекта, опосредованного IRAK4.

В сорок восьмом варианте реализации изобретение включает способ лечения согласно варианту реализации сорок пять, причем IRAK4-опосредованное заболевание выбрано из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний и/или нарушений, рака, сердечно-сосудистых заболеваний, аллергий, астмы, болезни Альцгеймера, гормональных заболеваний, ишемического инсульта, церебральной ишемии, гипоксии, TBI (травматической травмы головного мозга), CTE (хронической травматической энцефалопатии), эпилепсии, болезни Паркинсона (PD), рассеянного склероза (MS) и бокового амиотрофического склероза (ALS).

В сорок девятом варианте реализации изобретение включает способ лечения согласно варианту реализации сорок пять, отличающийся тем, что заболевание, опосредованное IRAK4, выбрано из расстройств и/или состояний, связанных с воспалением и болью, пролиферативных заболеваний, нарушений кроветворения, гематологических злокачественных новообразований, заболеваний костей, фиброзных заболеваний и/или нарушений, метаболических нарушений, мышечных заболеваний и/или нарушений, респираторные заболевания, легочные расстройства, заболеваний генетического развития, хронических воспалительных демиелинизирующих невропатий, сосудистых или сердечных заболеваний, офтальмологических заболеваний и глазных заболеваний.

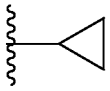
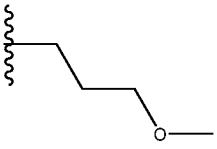
В пятидесятом варианте реализации изобретение включает применение соединения согласно варианту реализации сорок семь, отличающееся тем, что IRAK4-опосредованное заболевание выбрано из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний и/или нарушений, рака, сердечно-сосудистых заболеваний, аллергий, астмы, болезни Альцгеймера, гормональных заболеваний , ишемического инсульта, церебральной ишемии, гипоксии, TBI (травматической травмы головного мозга), CTE (хронической травматической энцефалопатии), эпилепсии, болезни Паркинсона (PD), рассеянного склероза (MS) и бокового амиотрофического склероза (ALS).

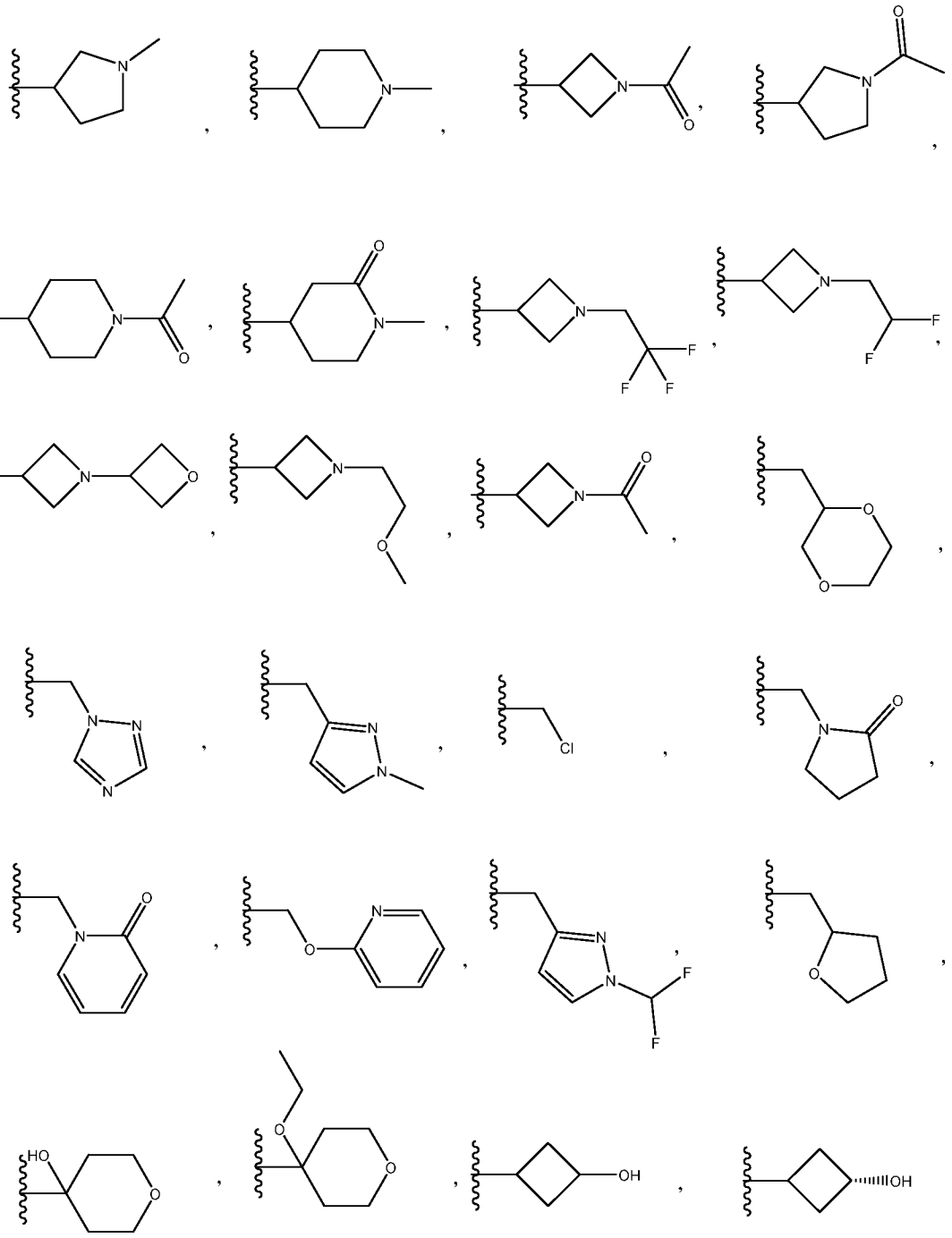
В пятьдесят первом варианте реализации изобретение включает применение соединения согласно варианту реализации сорок семь, отличающееся тем, что заболевание, опосредованное IRAK4, выбрано из расстройств и/или состояний, связанных с воспалением и болью, пролиферативных заболеваний, нарушений кроветворения, гематологических злокачественных новообразований, заболеваний костей, фиброзных заболеваний и/или нарушений, метаболических нарушений, мышечных заболеваний и/или нарушений, респираторные заболевания, легочные расстройства, заболеваний генетического развития, хронических воспалительных демиелинизирующих невропатий, сосудистых или сердечных заболеваний, офтальмологических заболеваний и глазных заболеваний.

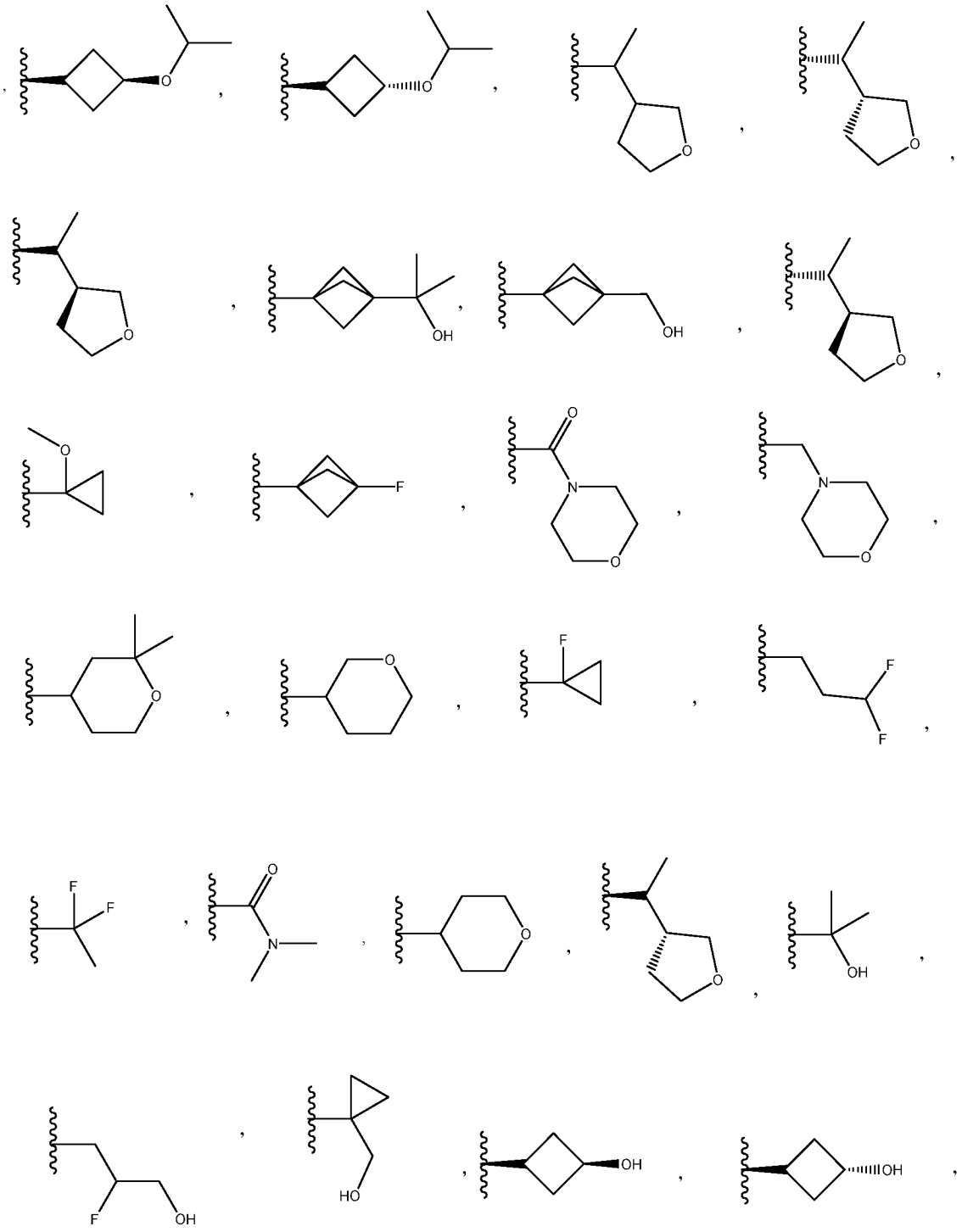
Описанные в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут применяться для снижения экспрессии или активности IRAK4 или для другого воздействия на свойства и/или поведения полипептидов или полинуклеотидов IRAK4, например, на стабильность, фосфорилирование, активность киназы, взаимодействия с другими белки и т. д.

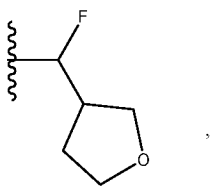
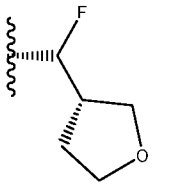
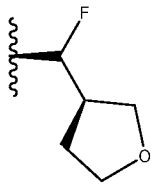
Один вариант реализации изобретения включает способ снижения экспрессии или активности IRAK1 или иного воздействия на свойства и/или поведение полипептидов или полинуклеотидов IRAK1, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

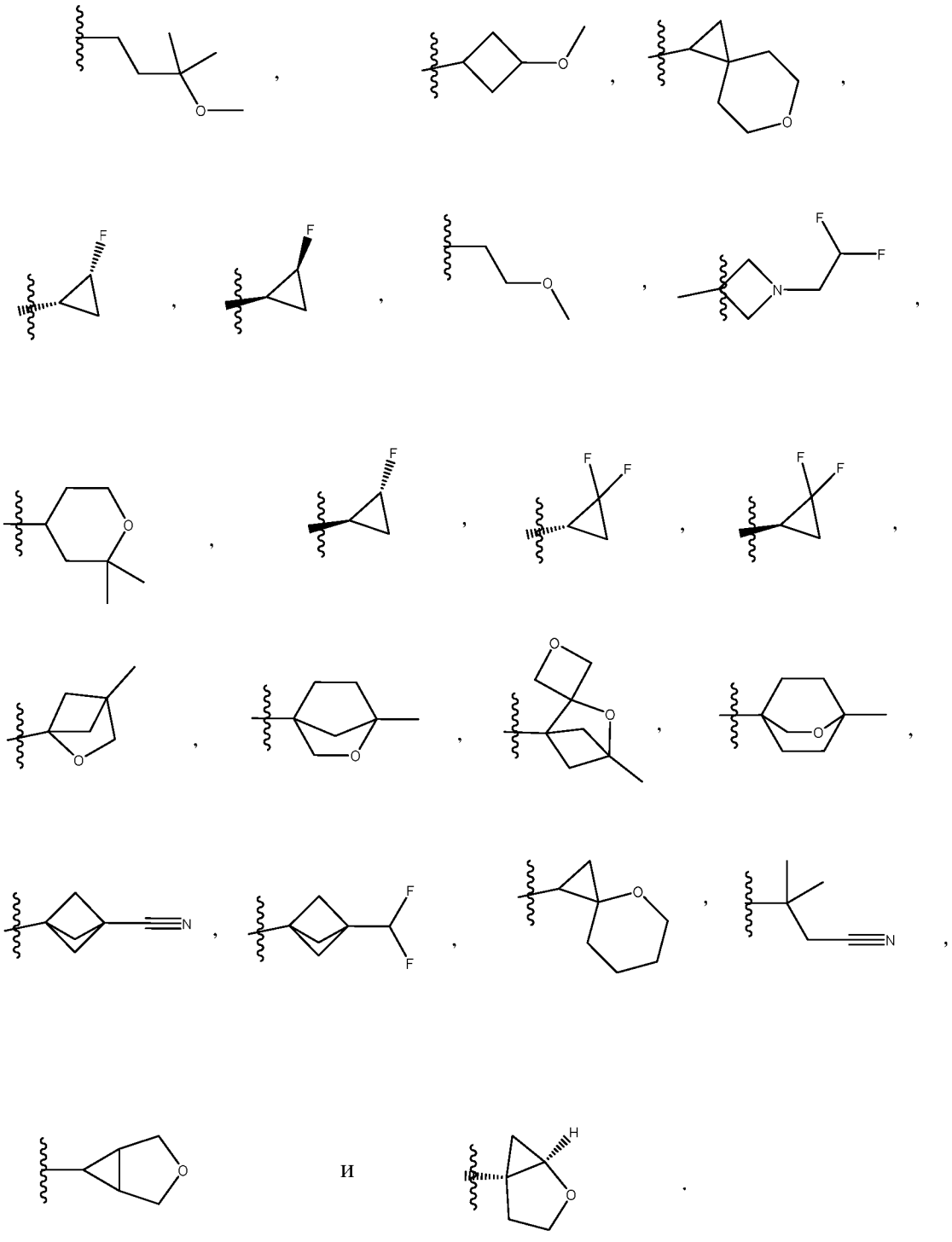
В одном варианте реализации изобретения R^1 выбран из группы, состоящей из

,

,

,

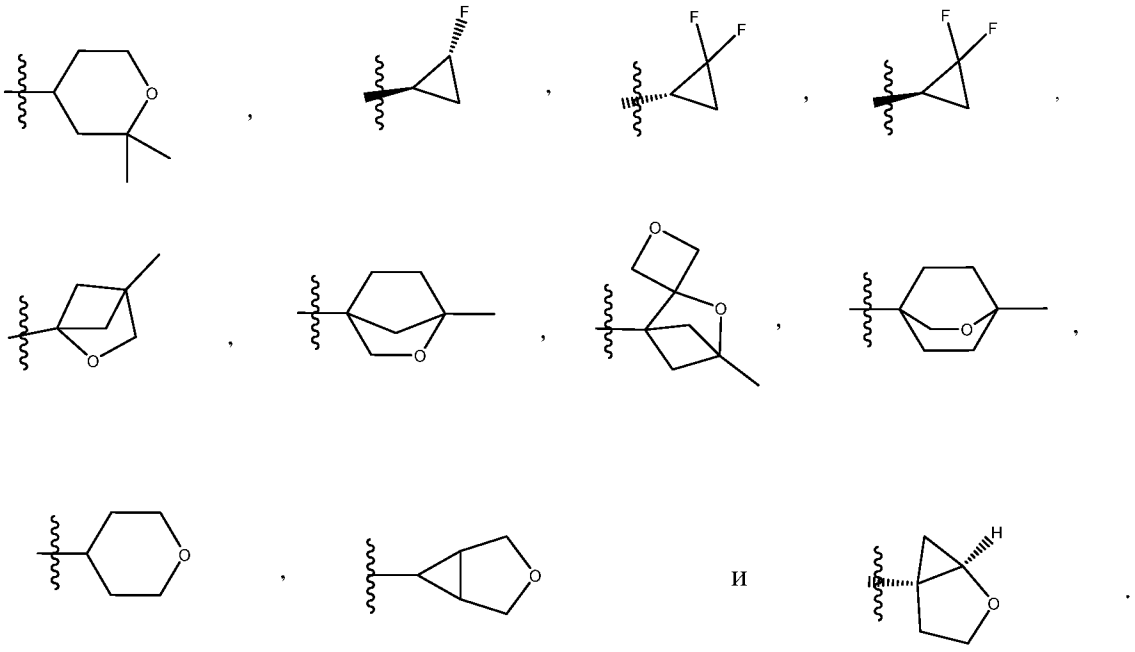




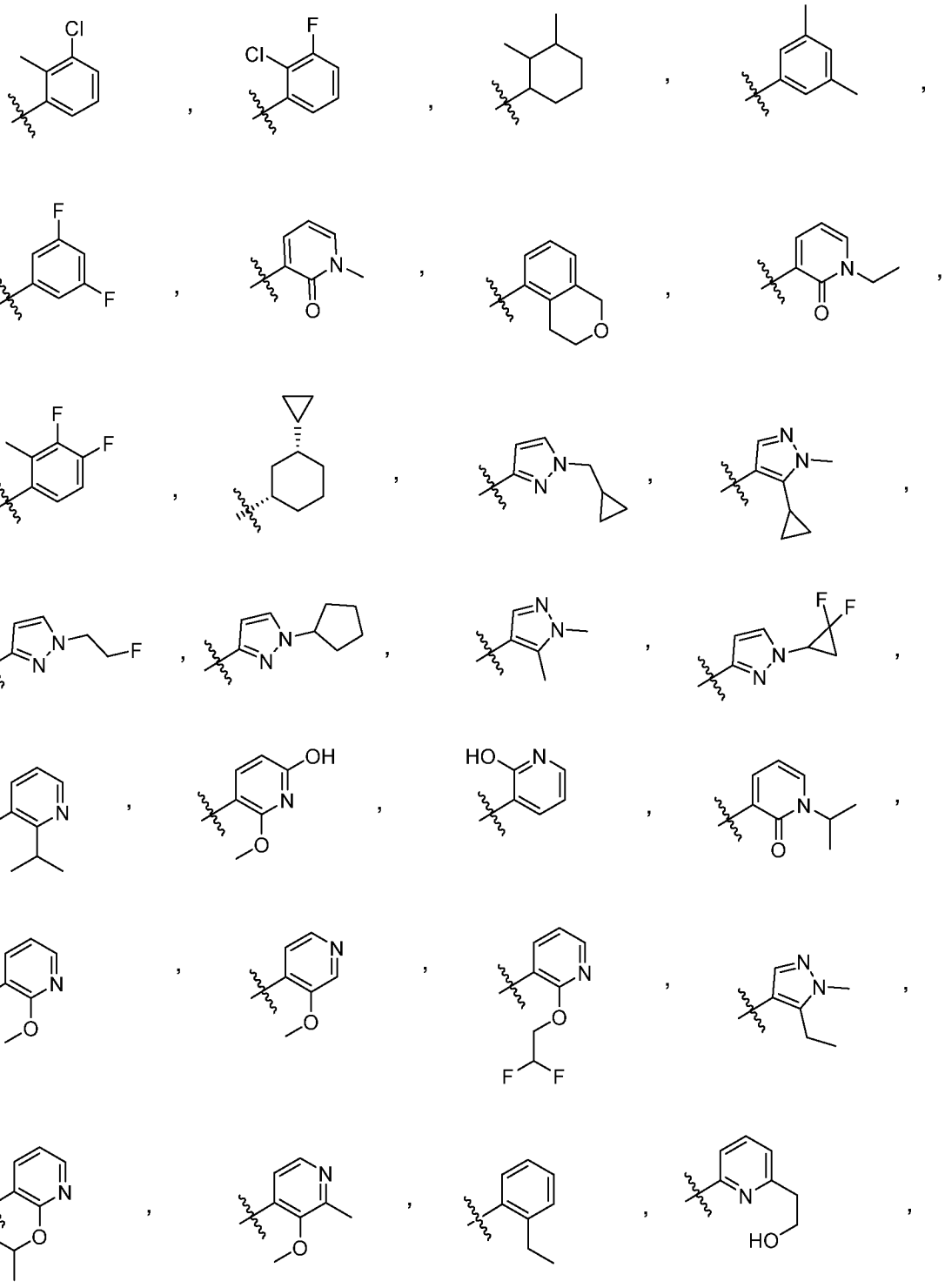




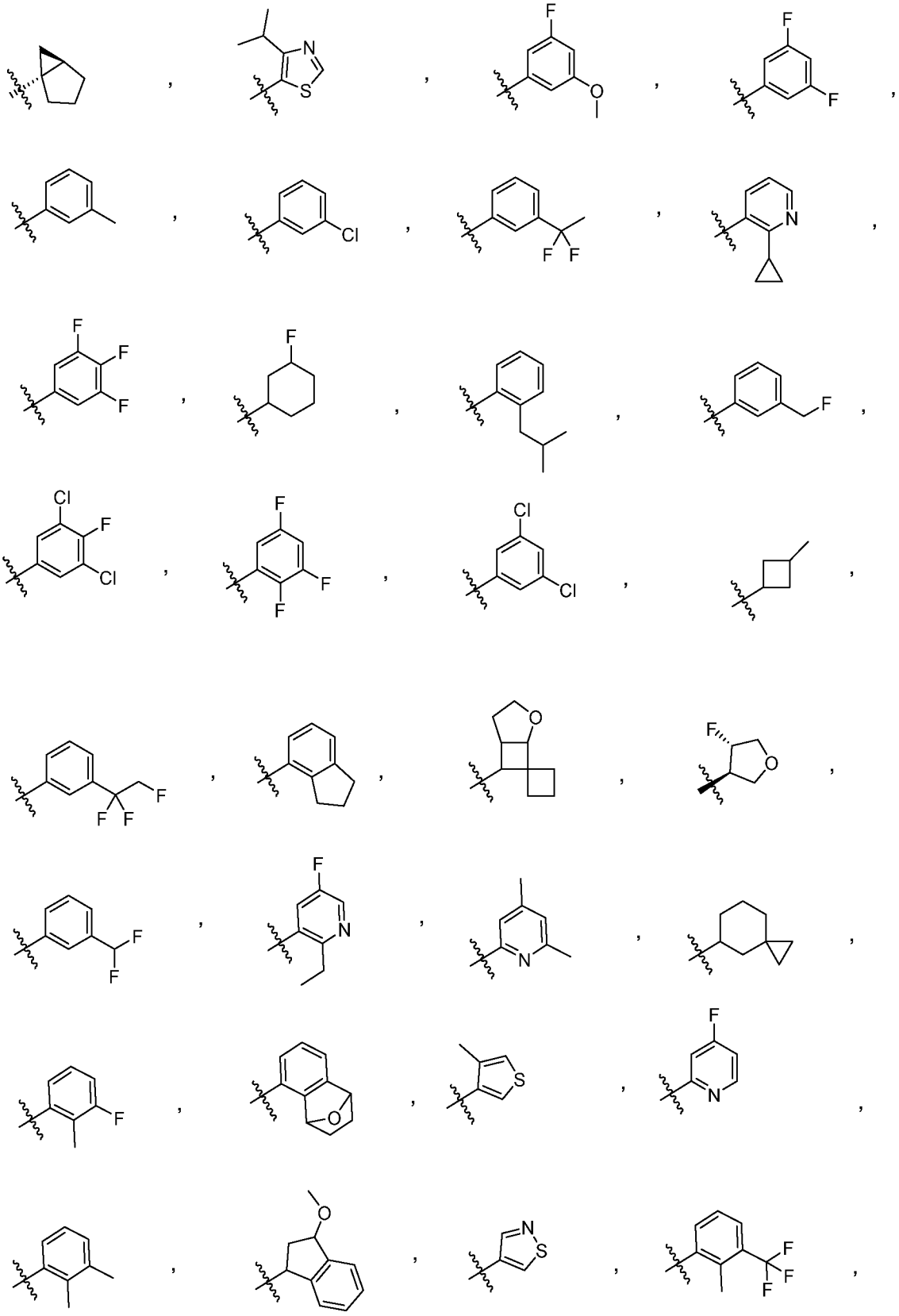


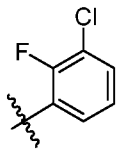
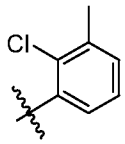
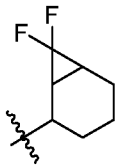
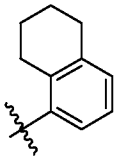
В одном варианте реализации изобретения R^1 выбран из группы, состоящей из

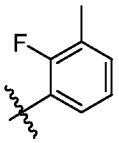
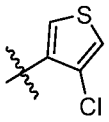
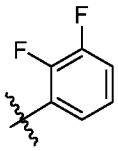
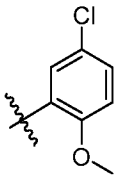


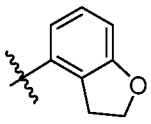
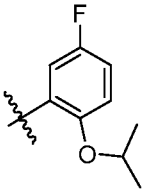
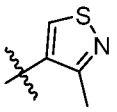
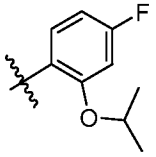
В одном варианте реализации изобретения R^3 выбран из группы, состоящей из

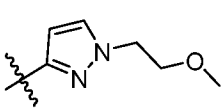
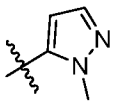
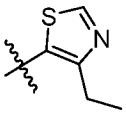
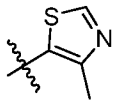


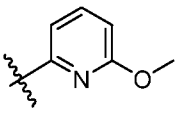
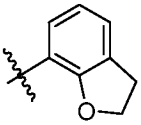
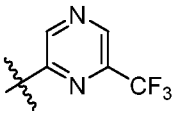
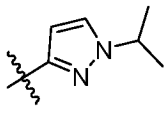


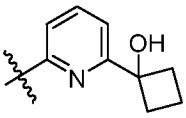
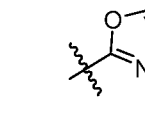
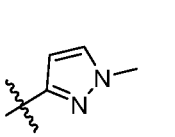
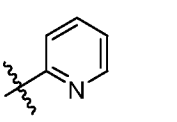

,

,

,

,

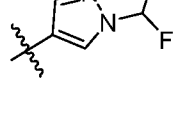
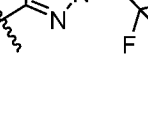
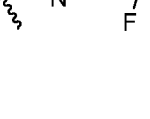
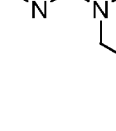

,

,

,

,

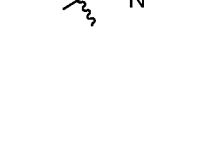

,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

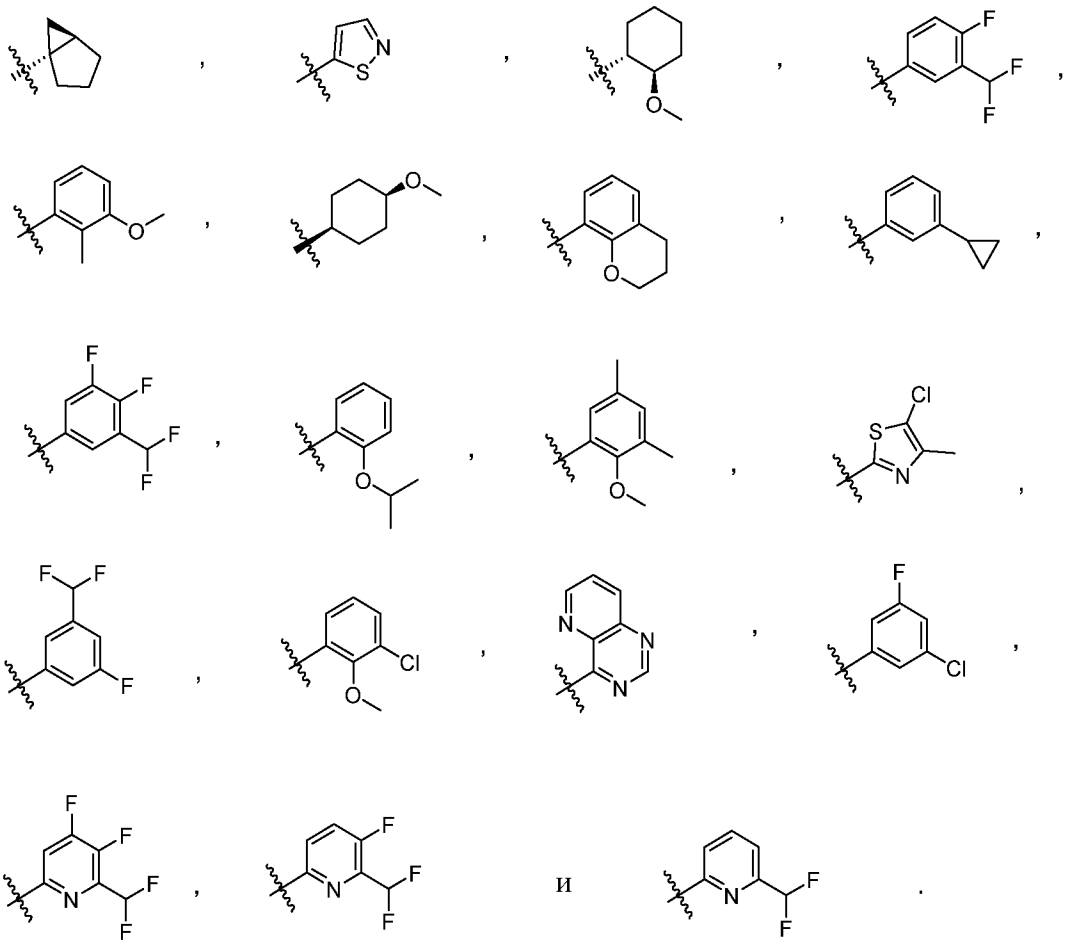
,

,

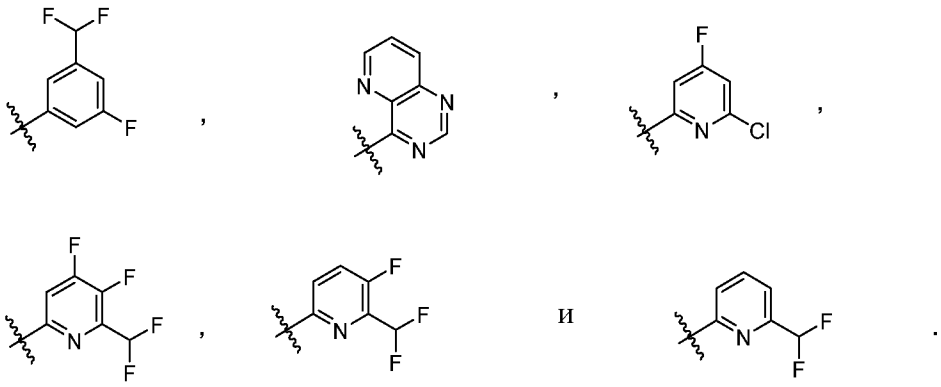
,

,

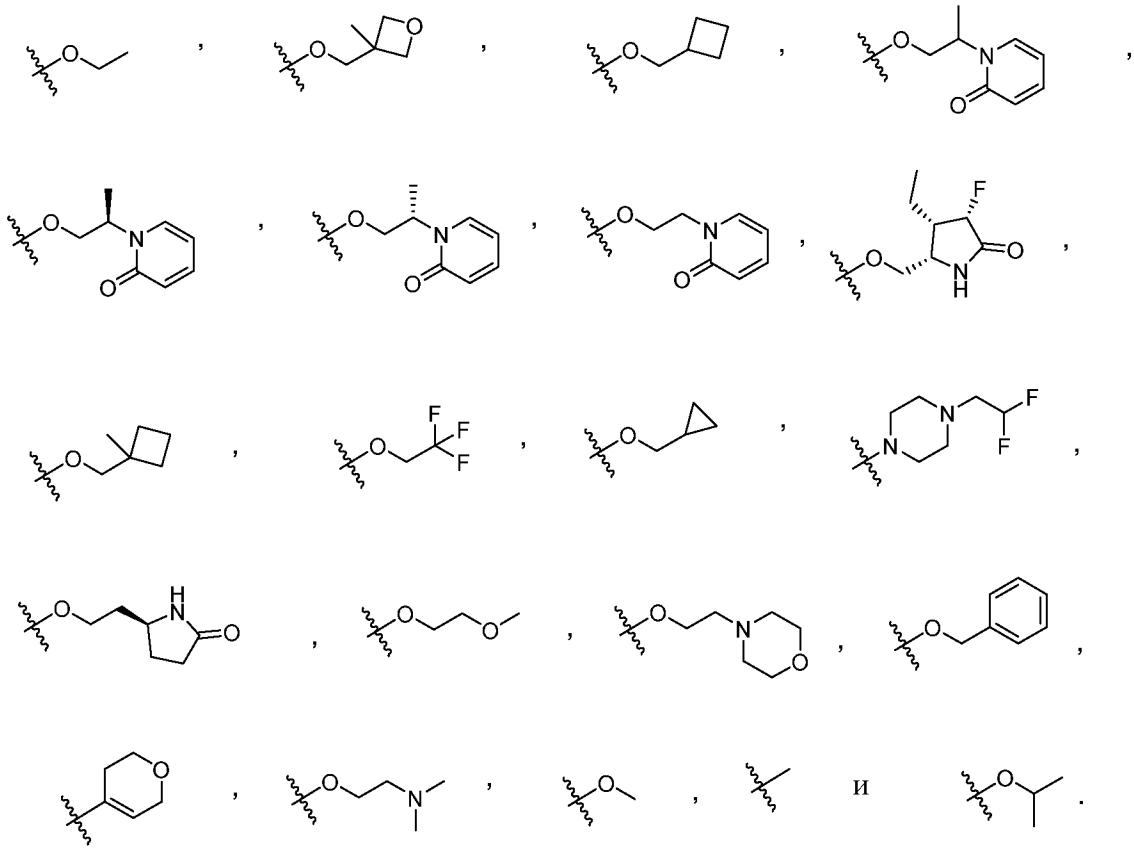
,



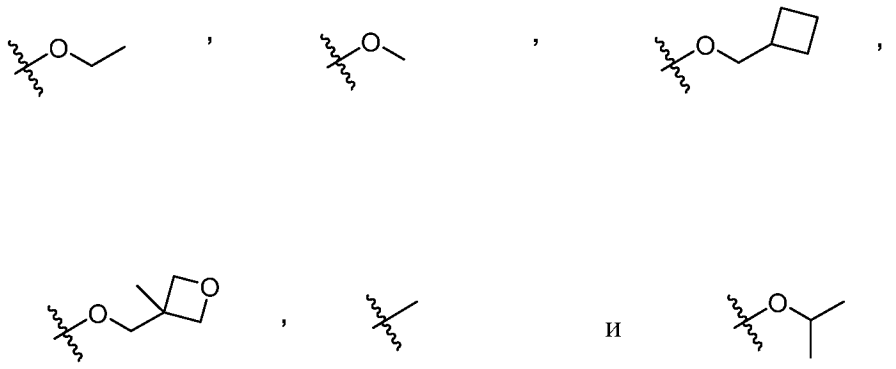
В одном варианте реализации изобретения R^3 выбран из группы, состоящей из



В одном варианте реализации изобретения R^5 выбран из группы, состоящей из



В одном варианте реализации изобретения R^5 выбран из группы, состоящей из



Один вариант реализации изобретения включает способ снижения экспрессии или активности IRAK4 или иного воздействия на свойства и/или поведение полипептидов или полинуклеотидов IRAK4, включающий введение указанному субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Один вариант реализации изобретения включает способ лечения воспалительного заболевания у субъекта, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом излечивая воспалительное заболевание у субъекта.

В одном варианте реализации изобретения воспалительное заболевание представляет собой заболевание легких или заболевание дыхательных путей.

В одном варианте реализации изобретения заболевание легких и заболевание дыхательных путей выбрано из синдрома респираторного заболевания взрослых (ARDS), хронического обструктивного заболевания легких (COPD), легочного фиброза, интерстициального заболевания легких, астмы, хронического кашля и аллергического ринита.

В одном варианте реализации изобретения воспалительное заболевание выбрано из отторжения трансплантата, CD14-опосредованного сепсиса, не-CD14-опосредованного сепсиса, воспалительного заболевания кишечника, синдрома Бехчета, анкилозирующего спондилита, саркоидоза и подагры.

Один вариант реализации изобретения включает способ лечения аутоиммунного заболевания, рака, сердечно-сосудистого заболевания, заболевания центральной нервной системы, заболевания кожи, офтальмологического заболевания и состояния и заболевания костей у субъекта, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом излечивая аутоиммунное заболевание, рак, сердечно-сосудистое заболевание, заболевание центральной нервной системы, заболевание кожи, офтальмологическое заболевание и состояние и заболевание костей у субъекта.

В одном варианте реализации изобретения аутоиммунное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, системной красной волчанки, рассеянного склероза, диабета, системного склероза и синдрома Шегрена.

В одном варианте реализации изобретения аутоиммунное заболевание представляет собой диабет 1 типа.

В одном варианте реализации изобретения рак выбран из макроглобулинемии Вальденстрема, солидных опухолей, рака кожи и лимфомы.

В одном варианте реализации изобретения сердечно-сосудистые заболевания выбраны из инсульта и атеросклероза.

В одном варианте реализации изобретения заболевание центральной нервной системы представляет собой нейродегенеративное заболевание.

В одном варианте реализации изобретения заболевание кожи выбрано из сыпи, контактного дерматита, псориаза и атопического дерматита.

В одном варианте реализации изобретения заболевание костей выбрано из остеопороза и остеоартрита.

В одном варианте реализации изобретения воспалительное заболевание кишечника выбрано из болезни Крона и язвенного колита.

Один вариант реализации изобретения включает способ лечения ишемического фиброзного заболевания у субъекта, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом излечивая ишемическое фиброзное заболевание у субъекта. В одном варианте реализации изобретения ишемическое фиброзное заболевание выбрано из инсульта, острого повреждения легких, острого повреждения почек, ишемического повреждения сердца, острого повреждения печени и ишемического повреждения скелетных мышц.

Один вариант реализации изобретения включает способ лечения фиброза после трансплантации органов, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом, излечивая фиброз после трансплантации органов у субъекта.

Один вариант реализации изобретения включает способ лечения гипертонического или диабетического заболевания органов-мишеней, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом, излечивая гипертоническое или диабетическое заболевание органов-мишеней у субъекта.

Один вариант реализации изобретения включает способ лечения гипертонического заболевания почек, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом, излечивая гипертоническое заболевание почек у субъекта.

Один вариант реализации изобретения включает способ лечения идиопатического фиброза легких (IPF), при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом, излечивая IPF у субъекта.

Один вариант реализации изобретения включает способ лечения склеродермии или системного склероза, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, излечивая склеродермию или системный склероз у субъекта.

Один вариант реализации изобретения включает способ лечения цирроза печени, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом, излечивая цирроз печени у субъекта.

Один вариант реализации изобретения включает способ лечения фиброзных заболеваний, при которых присутствует повреждение ткани и/или воспаление, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, излечивая фиброзные заболевания, при которых присутствует повреждение ткани и/или воспаление у субъекта. Фиброзные заболевания включают, например, панкреатит, перитонит, ожоги, гломерулонефрит, осложнения, связанные с токсичностью лекарственного средства, и рубцевание после инфекций.

Рубцевание внутренних органов представляет собой серьезную глобальную проблему здравоохранения, которая является следствием субклинического повреждения органа в течение определенного периода времени или как следствие острого тяжелого повреждения или воспаления. Все органы могут быть затронуты рубцами, и в настоящее время существует несколько методов лечения, специально направленных на развитие рубцов. Все больше данных указывает на то, что рубцевание само по себе провоцирует дальнейшее снижение функции органов, воспаление и ишемию тканей. Это может быть непосредственно связано с отложением фиброзного матрикса, которое ухудшает функцию, такую как сократимость и расслабление сердца и сосудистой сети, или нарушение раздувания и дефляции легких, или увеличение пространства между микрососудом и жизненно важными клетками органа, которые лишены питательные вещества и нарушение нормальной архитектуры тканей. Однако недавние исследования показали, что миофибробласты сами по себе являются воспалительными клетками, производящими цитокины, хемокины и радикалы, способствующие повреждению; и миофибробласты появляются в результате перехода от клеток, которые обычно питают и поддерживают микрососудистую сеть, известных как перициты. Следствием данного перехода фенотипа является нестабильная микрососудистая сеть, которая приводит к аберрантному ангиогенезу или разрежению.

Настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения, профилактики и/или уменьшения рубцевания органов. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способам и композиции для лечения, профилактики и/или уменьшения рубцевания в почках.

Предполагается, что настоящее описание, способы и композиции, описанные в данном документе, могут применяться в качестве антифиброзных или применяться для лечения, профилактики и/или уменьшения тяжести и повреждения от фиброза.

Дополнительно предполагается, что настоящее описание, способы и композиции, описанные в данном документе, могут применяться для лечения, профилактики и/или уменьшения тяжести и повреждения от фиброза.

Также предполагается, что настоящее описание, способы и композиции, описанные в данном документе, могут применяться в качестве противовоспалительного средства, применяемого для лечения воспаления.

Некоторые неограничивающие примеры органов включают: почки, сердце, легкие, желудок, печень, поджелудочную железу, гипоталамус, желудок, матку, мочевой пузырь, диафрагму, поджелудочную железу, кишечник, толстую кишку и так далее.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, в которых указанное соединение вводят парентерально.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, в которых указанное соединение вводят внутримышечно, внутривенно, подкожно, перорально, в легкие, ректально, интратекально, местно или интраназально.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, в которых указанное соединение вводят системно.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, в которых указанный субъект является млекопитающим.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, в которых указанный субъект является приматом.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, в которых указанный субъект является человеком.

Описанные в данном документе соединения и промежуточные соединения могут быть выделены и применяться как соединение само по себе. Альтернативно, когда присутствует фрагмент, который способен образовывать соль, соединение или промежуточное соединение можно выделить и применяться в качестве его соответствующей соли. Используемые здесь термины «соль» или «соли» относятся к соли присоединения кислоты или основания соединения по данному изобретению. «Соли» включают, в частности, «фармацевтически приемлемые соли». Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по данному изобретению и которые обычно не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать с кислотами и/или основаниями соли благодаря присутствию амино- и / или карбокси-групп или групп, им подобных.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами, например, ацетатная, аспартатная, бензоатная, безилатная, бромидная / гидробромидная, гидроикарбонатная / карбонатная, гидросульфатная / сульфатная, камфорсульфорнатная, хлоридная / гидрохлоридная, хлортеофиллонатная, цитратная, этандисульфонатная,

фумаратная, глюцепатная, глюконатная, глюкуронатная, гиппуратная, гидроиодидная / иодидная, изетионатная, лактатная, лактобионатная, лаурилсульфатная, малатная, малеатная, малонатная, манделатная, мезилатная, метилсульфатная, нафтоатная, напсилатная, никотинатная, нитратная, октадеканоатная, олеатная, оксалатная, пальмитатная, памоатная, фосфатная / гидрофосфатная / дигидрофосфатная, полигалактуронатная, пропионатная, стеаратная, сукцинатная, сульфатная, сульфосалицилатная, тартратная, тозилатная и трифторацетатная соли.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлы из колонок с I по XII периодической таблицы. В определенных вариантах реализации соли получены из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, первичные, вторичные и третичные амины; замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины; циклические амины; и основные ионообменные смолы и тому подобное. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтаноламин, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин.

Соли можно синтезировать обычными химическими методами из соединения, содержащего основный или кислотный фрагмент. Как правило, такие соли могут быть получены путем введения в реакцию форм свободной кислоты данных соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg или тому подобное) или путем введения в реакцию формы свободного основания данных соединений со стехиометрическим количеством подходящей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде или в органическом растворителе или в смеси их двух. Как правило, желательно использование неводных сред, таких как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетнитрил, где это практически возможно. Списки дополнительных подходящих солей можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20-е изд., Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания (1985); и в «Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use» Stahl и Wermuth (Wiley-VCH, Вайнхайм, Германия, 2002 г.).

Изотопно-меченные соединения формулы (I), как правило, могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в прилагаемых примерах и способах получения, с использованием подходящих изотопно-меченных реагентов вместо неизотопно-меченных ранее использованных реагентов.

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с данным изобретением включают те, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещен, например D_2O, d_6-ацетон, d_6-ДМСО.

Специалистам в данной области будет понятно, что соединения по настоящему изобретению могут содержать хиральные центры и, как таковые, могут существовать в различных стереоизомерных формах. Используемый в данном документе термин «оптический изомер» или «стереоизомер» относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения по настоящему изобретению. Понятно, что заместитель может быть присоединен к хиральному центру атома углерода. Следовательно, изобретение включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения.

«Энантиомеры» представляют собой пару стереоизомеров, зеркальные отображения которых не могут совмещаться друг с другом. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой «рацемическую» смесь. Данный термин используется для обозначения рацемической смеси там, где это необходимо. При обозначении стереохимии для соединений по настоящему изобретения один стереоизомер с известной относительной и абсолютной конфигурацией двух хиральных центров обозначается с использованием традиционной системы RS (например, (1S,2S)); единичный стереоизомер с известной относительной конфигурацией, но неизвестной абсолютной конфигурацией, обозначен звездочками (например, (1R*,2R*)); и рацемат обозначен двумя буквами (например, (1RS, 2RS) как рацемическая смесь (1R,2R) и (1S,2S); (1RS,2SR) как рацемическая смесь (1R,2S) и (1S,2R)). «Диастереоизомеры» представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия определяется в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия на каждом хиральном атоме углерода может быть указана с помощью R или S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (правовращающего или левовращающего), в которое они вращают плоско поляризованный свет на длине волны линии D натрия. В качестве альтернативы, разделенные соединения можно определить по соответствующим временам удерживания для соответствующих энантиомеров / диастереомеров путем хиральной ВЭЖХ.

Определенные из описанных в данном документе соединений содержат один или более асимметричных центров или осей и, таким образом, могут давать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-.

Если не указано иное, подразумевается, что соединения по настоящему изобретению включают все такие возможные стереоизомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Оптически активные (R)- и (S) -стереоизомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или могут быть разделены с использованием обычных методик (например, разделены на хиральных хроматографических колонках СФХ или ВЭЖХ, таких как CHIRALPAK^{RTM} и CHIRALCEL ^{RTM}, доступных от DAICEL Corp, используя соответствующий растворитель или смесь растворителей для достижения хорошего разделения). Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E или Z конфигурацию. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, заместитель циклоалкил может иметь цис- или транс-конфигурацию. Подразумевается также, что включены все таутомерные формы.

ФАРМАКОЛОГИЯ И ПОЛЕЗНОСТЬ

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению модулируют активность IRAK4 и могут быть пригодны для лечения неврологических, нейродегенеративных и других дополнительных заболеваний.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ лечения или уменьшения тяжести заболевания, расстройства или состояния, связанного с модуляцией IRAK4 у субъекта, который включает введение субъекту соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретение предложен способ лечения состояния, заболевания или нарушения, вызванного дефицитом активности IRAK4, причем способ включает введение субъекту композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I), предпочтительно млекопитающему, нуждающемуся в лечении.

Согласно данному изобретению «эффективная доза» или «эффективное количество» соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, эффективное для лечения или уменьшения тяжести одного или более заболеваний, расстройств или состояний, указанных выше.

Соединения и композиции согласно способам по настоящему изобретению можно вводить с использованием любого количества и любого пути введения, эффективных для лечения или уменьшения тяжести одного или более заболеваний, нарушений или состояний, указанных выше.

Соединения по настоящему изобретению обычно применяют в виде фармацевтической композиции (например, соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель). Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает общепризнанные безопасные (GRAS) растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты), изотонические агенты, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, буферные агенты (например, малеиновая кислота, винная кислота, молочная кислота, лимонная кислота, уксусные кислоты, гидрокарбонат натрия, фосфат натрия и т. п.) и т. п. и их комбинации, как известно специалистам в данной области (см. пример, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е изд. Mack Printing Company, 1990, стр. 1289-1329). За исключением случаев, когда любой традиционный носитель несовместим с активным ингредиентом, предполагается его использование в терапевтических или фармацевтических композициях. Для целей данного изобретения сольваты и гидраты считаются фармацевтическими композициями, содержащими соединение по настоящему изобретению и растворитель (т. е. сольват) или воду (т. е. гидрат).

Составы могут быть приготовлены с использованием обычных процедур растворения и смешивания. Например, основную массу лекарственного вещества (т. е. соединение по настоящему изобретению или стабилизированную форму соединения (например, комплекс с производным циклодекстрина или другим известным комплексообразующим агентом)) растворяют в подходящем растворителе в присутствии одного или более из вспомогательные вещества, описанных выше. Соединение по настоящему изобретению обычно составляют в фармацевтических лекарственных формах с получением легко контролируемой дозировки лекарственного средства и с получением пациентом элегантного и легко обрабатываемого продукта.

Фармацевтическая композиция (или состав) для применения может быть упакована различными способами в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. Как правило, изделие для дистрибуции включает контейнер, в котором помещен фармацевтический состав в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области и включают в себя такие материалы, как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и т. п. Контейнер может также включать защищенную от взлома сборку для

предотвращения несанкционированного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнере нанесена этикетка с описанием содержимого контейнера. Этикетка может также включать соответствующие предупреждения.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению, обычно составляется для использования в виде суппозиториев для парентерального или перорального введения или альтернативных суппозиториев.

Например, фармацевтические композиции по настоящему изобретению для перорального применения могут быть изготовлены в твердой форме (включая, без ограничения, капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая, без ограничения, растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции можно подвергать обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или они могут содержать обычные инертные разбавители, смазывающие агенты или буферные агенты, а также адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы и буферы и т. д.

Обычно фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с

a) разбавителями, например, лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;

б) смазывающими веществами, например диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; также для таблеток

c) связующими, например силикатом магния-алюминия, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой натрия и/или поливинилпирролидоном; при желании

d) разрыхлителями, например крахмалом, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью, или шипучими смесями; и/или

e) абсорбентами, красителями, ароматизаторами и подсластителями.

Таблетки могут иметь пленочное или энтеросолюбильное покрытие в соответствии со способами, известными в данной области.

Подходящие композиции для перорального введения включают соединение по данному изобретению в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, готовят любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов в порядке с получением фармацевтически изящных и аппетитных препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые подходят для производства таблеток. Данные эксципиенты представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, например кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие агенты, например крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки не имеют покрытия или покрывают известными методами, чтобы замедлить распад и абсорбцию в

желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал для замедления времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или маслом, средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Композиции для парентерального применения (например, препараты для внутривенного (в/в) введения) представляют собой водные изотонические растворы или суспензии. Композиции для парентерального применения могут быть стерилизованными и/или содержать адъюванты, такие как консерванты, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, промоторы растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически ценные вещества. Композиции обычно готовят в соответствии с обычными методами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия, соответственно, и содержат около 0,1-75% или содержат около 1–50% активного ингредиента.

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтическая композиция для применения субъекту (например, человеку) обычно вводят перорально или парентерально в терапевтической дозе, меньшей или равной около 100 мг/кг, 75 мг/кг, 50 мг/кг, 25 мг/кг, 10 мг/кг, 7,5 мг/кг, 5,0 мг/кг, 3,0 мг/кг, 1,0 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,05 мг/кг или 0,01 мг/кг, но предпочтительно не менее чем около 0,0001 мг/кг. При внутривенном введении посредством инфузии дозировка может зависеть от скорости инфузии, с которой вводится внутривенный состав. В общем, терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста и индивидуального состояния, расстройства или заболевания или их тяжести, подлежащих лечению. Средний врач, фармацевт, клиницист или ветеринар может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимых для профилактики, лечения или подавления развития расстройства или заболевания.

Вышеупомянутые дозовые свойства продемонстрированы в тестах in vitro и in vivo с использованием преимущественно млекопитающих, например мышей, крыс, собак, обезьян, или изолированных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять in vitro в форме растворов, например водных растворов, и in vivo либо энтерально, парентерально, предпочтительно внутривенно, например, в виде суспензии или в водном растворе. Дозировка in vitro может варьироваться от около 10^{-3} молярной и 10^{-9} молярной концентраций.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Соединения по настоящему изобретению можно применять отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами при лечении различных состояний или болезненных состояний. Соединение (я) по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство (а) можно вводить одновременно (либо в одной и той же лекарственной форме, либо в отдельных лекарственных формах) или последовательно.

Два или более соединения можно вводить одновременно, одновременно или последовательно. Кроме того, одновременное введение можно проводить путем смешивания соединений перед введением или путем введения соединений в один и тот же момент времени, но в разные анатомические участки, или с использованием разных путей введения.

Фразы «одновременное введение», «совместное введение», «одновременное введение» и «введены одновременно» означают, что соединения вводят в комбинации.

Настоящее изобретение включает использование комбинации соединения-ингибитора IRAK, как предусмотрено в соединении формулы (I), и одного или более дополнительных фармацевтически активных агентов. Если вводится комбинация активных агентов, то они могут вводиться последовательно или одновременно, в отдельных лекарственных формах или объединяться в единую лекарственную форму. Соответственно, настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие количество: (a) первого агента, содержащего соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль соединения; (b) второго фармацевтически активного агента; и (c) фармацевтически приемлемого носителя, несущей среды или разбавителя.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Под «вводимым в комбинации» или «комбинированной терапией» подразумевается, что соединение по настоящему изобретению и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят одновременно млекопитающему, подвергающемуся лечению. При введении в комбинации каждый компонент можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент можно вводить отдельно, но достаточно точно по времени, для получения желаемого терапевтического эффекта. Таким образом, описанные в данном документе способы профилактики и лечения включают использование комбинированных агентов.

Комбинированные агенты вводят млекопитающему, включая человека, в терапевтически эффективном количестве. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении млекопитающему отдельно или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом эффективно для лечения желаемого заболевания/состояния, например воспалительного состояния, такого как системная красная волчанка. См. также, T. Koutsokeras and T. Healy, Systemic lupus erythematosus and lupus nephritis, Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(3), 173-174, для терапевтических средств, используемых при лечении волчанки.

В частности, предполагается, что соединения по данному изобретению можно вводить со следующими терапевтическими агентами: Примеры агентов, с которыми также можно комбинировать комбинации по настоящему изобретению, включая, без ограничения: лечение болезни Альцгеймера, такое как Aricept® и Excelon®; лечение ВИЧ, такое как ритонавир; лечение болезни Паркинсона, такое как L-ДОПА/карбидопа, энтакапон, ропинрол, прамипексол, бромскриптин, перголид, тригексефендил и амантадин; агенты для лечения рассеянного склероза (MS), такие как Tecfidera® и бета-интерферон (например, Avonex® и Rebif®), Copaxone®, и митоксантрон; лечение астмы, такое как альбутерол и Singulair®; агенты для лечения шизофрении, такие как зипрекса, риспердал, сероквель и галоперидол; противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды, блокаторы T F, IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодуляторы и иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолятмофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофофамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы MAO, интерфероны, противосудорожные средства, блокаторы ионных каналов, рилузол и противопаркинсонические средства; агенты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины; агенты для лечения заболеваний печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные агенты; агенты для лечения заболеваний крови, такие как кортикостероиды, противолейкемические агенты и факторы роста; агенты,

которые продлевают или улучшают фармакокинетику, такие как ингибиторы цитохрома P450 (т. е. ингибиторы метаболического расщепления) и ингибиторы CYP3 A4 (например, кетокенозол и ритонавир) и агенты для лечения иммунодефицитных расстройств, такие как гамма-глобулин.

В определенных вариантах реализации комбинированные терапии по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемую композицию вводят в сочетании с моноклональным антителом или терапевтическим препаратом миРНК.

Эти дополнительные агенты можно вводить отдельно от предусмотренной комбинированной терапии, как часть режима множественного дозирования. Альтернативно, эти агенты могут быть частью единой лекарственной формы, смешанной вместе с соединением по настоящему изобретению в единой композиции. При введении как часть режима множественной дозировки два активных агента можно вводить одновременно, последовательно или в течение определенного периода времени друг от друга, обычно в пределах пяти часов друг от друга.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Используемые в данном документе термины «пациент», «субъект» или «индивидуум» используются взаимозаменяемо и относятся либо к человеку, либо к животному, не являющемуся человеком. Данный термин включает в себя млекопитающих, таких как люди. Обычно животное является млекопитающим. Субъект также относится, например, к приматам (например, людям, мужчинам или женщинам), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т. п. В определенных вариантах реализации субъект является приматом. Предпочтительно субъектом является человек.

Используемые в данном документе термины «ингибировать», «ингибирование» или «ингибирующий» относится к уменьшению или подавлению данного состояния, симптома или расстройства, или заболевания, или к значительному снижению базовой активности биологической активности или процесса.

Используемый в данном документе термины «лечить», «лечащий» или «лечение» любого заболевания или расстройства относится к ведению пациента и уходу за ним с целью борьбы с этим заболеванием, состоянием или нарушением и включает введение соединение по настоящему изобретению для предотвращения появления симптомов или осложнений, облегчения симптомов или осложнений или устранения заболевания, состояния или расстройства.

Используемый в данном документе термин «инсульт» имеет значение, обычно принимаемое в данной области техники. Этот термин может широко относиться к развитию неврологических нарушений, связанных с нарушением кровотока, независимо от причины. Возможные причины включают, помимо прочего, тромбоз, кровотечение и эмболию. Термин «ишемический инсульт» более конкретно относится к типу инсульта, который имеет ограниченную степень и вызван блокировкой кровотока.

При использовании в данном документе субъект «нуждается» в лечении, если такой субъект получит биологический, медицинский благоприятный эффект или улучшение качества жизни от такого лечения (предпочтительно, человек).

Используемый в данном документе термин «совместное введение» относится к присутствию двух активных агентов в крови индивидуума. Совместно вводимые активные агенты могут доставляться одновременно или последовательно.

Термин «комбинированная терапия» или «в сочетании с» или «фармацевтическая комбинация» относится к введению двух или более терапевтических агентов для лечения терапевтического состояния или

расстройства, описанного в настоящем раскрытии. Такое введение включает совместное введение этих терапевтических агентов по существу одновременно, например, в одной капсуле с фиксированным соотношением активных ингредиентов. Альтернативно такое введение включает совместное введение в нескольких или в отдельных контейнерах (например, капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Порошки и/или жидкости могут быть восстановлены или разбавлены до желаемой дозы перед введением. Кроме того, такое введение также включает использование каждого типа терапевтического агента, вводимого до, одновременно или последовательно друг с другом без каких-либо конкретных временных ограничений. В каждом случае схема лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении состояний или расстройств, описанных в данном документе.

Используемая в данном документе фраза «необязательно замещенный» используется взаимозаменяемо с фразой «замещенный или незамещенный». В общем случае термин «необязательно замещенный» относится к замещению водородных радикалов в заданной структуре радикалом указанного заместителя. Конкретные заместители описаны в определениях и в описании соединений и их примеров. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может иметь заместитель в каждой замещаемой позиции группы, а когда существует возможность замещения более одной позиции в любой данной структуре более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители могут быть одинаковыми или разными в каждой позиции.

Используемый в данном документе термин «$C_{1–5}$алкил» относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту, имеющему 1–5 атомов углерода. Термины «$C_{1–4}$алкил», «$C_{1–3}$алкил» и «$C_{1–2}$алкил» должны толковаться соответственно. Типичные примеры «$C_{1–5}$алкил» включают в себя, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил и неопентил. Аналогично, алкильная часть (т. е. алкильная часть) алкокси имеет то же определение, что и выше. Когда обозначено как «необязательно замещенный», алкановый радикал или алкильный фрагмент может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями (обычно от одного до трех заместителей, за исключением случаев галогеновых заместителей, таких как перхлор- или перфторалкил). «Галогензамещенный алкил» относится к алкильной группе, имеющей по меньшей мере одно галогеновое замещение.

Используемый в данном документе термин «$C_{1–4}$ алкокси» относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному алкильному фрагменту, присоединенному через кислородный мостик (т. е. --O-- $C_{1–4}$ алкильная группа, где $C_{1–4}$ алкил является таким, как определено в данном документе). Репрезентативные примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси и тому подобные. Предпочтительно алкокси-группы содержат около 1–4 атомов углерода, более предпочтительно около 1–2 атома углерода. Термин « $C_{1–2}$ алкокси» следует толковать соответствующим образом.

Используемый в данном документе термин «$C_{1–4}$ алкокси-$C_{1–4}$ алкил» относится к $C_{1–4}$ алкильной группе, как определено в данном документе, в которой, по меньшей мере, один из атомов водорода заменен на $C_{1–4}$ алкокси. $C_{1–4}$ алкокси-$C_{1–4}$ алкильная группа связана через остальную часть молекулы, описанную в данном документе, через алкильную группу.

«Галоген» может означать фтор, хлор, бром или иод (предпочтительными галогенами в качестве заместителей являются фтор и хлор).

Используемый в данном документе термин «галоген-замещенный -C_{1-4}алкил» или «галоген-C_{1-4} алкил» относится к C_{1-4} алкильной группе, как определено в данном документе, в которой по меньшей мере один из атомов водорода заменен атомом галогена. Галоген-C_{1-4}алкильная группа может представлять собой моногалоген-C_{1-4}алкил, дигалоген-C_{1-4}алкил или полигалоген-C_{1-4} алкил, включая пергалоген-C_{1-4}алкил. Моногалоген-C_{1-4}алкил может иметь один иод, бром, хлор или фтор в алкильной группе. Дигалоген-C_{1-4}алкильная и полигалоген-C_{1-4}алкильная группы могут иметь два или более одинаковых атома галогена или комбинацию разных групп галогена в алкиле. Типично полигалоген-C_{1-4}алкильная группа содержит до 9, или 8, или 7, или 6, или 5, или 4, или 3, или 2 галогеновых группы. Неограничивающие примеры галоген-C_{1-4}алкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил и дихлорэтил. Группа пергалоген-C_{1-4}алкила относится к C_{1-4}алкильной группе, в которой все атомы водорода заменены атомами галогена.

Используемый в данном документе термин «галоген-замещенный-C_{1-4}алкокси» или «галоген-C_{1-4}алкокси» относится к C_{1-4} алкоксигруппа, как определено здесь выше, в которой по меньшей мере один из атомов водорода заменен атомом галогена. Неограничивающие примеры галоген-замещенного-C_{1-4}алкокси включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси, трихлорметокси, дифторхлорметокси, дихлорфторметокси, дифторэтокси, дифторпропокси, дихлорэтокси и дихлорпропокси и т. п.

Используемый здесь термин «гидроксил» или «гидрокси» относится к группе -OH.

Используемый в данном документе термин «гидрокси-замещенный- C_{1-4} алкил» относится к C_{1-4} алкильная группа, как определено в данном документе, причем по меньшей мере один из атомов водорода заменен гидроксильной группой. Гидрокси-замещенная- C_{1-4} алкильная группа может представлять собой моногидрокси- C_{1-4} алкил, дигидрокси- C_{1-4} алкил или полигидрокси- C_{1-4} алкил, включая пергидрокси- C_{1-4} алкил. Моногидрокси- C_{1-4} алкил может иметь одну гидроксильную группу в алкильной группе. Дигидрокси-C_{1-4} алкильная и полигидрокси- C_{1-4} алкильная группы могут иметь две или более одинаковых гидроксильных групп или комбинацию различных гидроксильных групп в алкиле. Обычно группа полигидрокси-C1–4алкил содержит до 9, или 8, или 7, или 6, или 5, или 4, или 3, или 2 гидрокси-группы. Неограничивающие примеры гидрокси замещенного- C_{1-4} алкила включают гидрокси-метил, дигидрокси-метил, пентагидрокси-этил, дигидроксиэтил и дигидроксипропил. Группа пергидрокси-C_{1-4}алкила относится к C_{1-4}алкильной группе, в которой все атомы водорода заменены гидроксильными группами.

Термин «оксо» (=O) относится к атому кислорода, соединенному с атомом углерода или серы двойной связью. Примеры включают карбонильную, сульфинильную или сульфонильную группы (--C(O)--, --S(O)-- или --$S(O)_2$--), такие как кетон, альдегид или часть группы кислоты, сложного эфира, амида, лактона или лактама и т. п.

Термин «арил или C_{6-10}арил» относится к 6-10-членным ароматическим карбоциклическим фрагментам, имеющим одинарную (например, фенил) или конденсированную кольцевую систему (например, нафталин). Типичной арильной группой является фенильная группа.

Термин «полностью или частично насыщенное карбоциклическое кольцо» относится к неароматическому углеводородному кольцу, которое является частично или полностью насыщенным и может существовать как одиночное кольцо, бициклическое кольцо (включая конденсированные, спиральные или мостиковые карбоциклические кольца) или спиральное кольцо. Если не указано иное, карбоциклическое кольцо обычно содержит от 4 до 7 членов кольца.

Термин «$C_{3–6}$ циклоалкил» относится к карбоциклическому кольцу, которое полностью насыщено (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил).

Термин «полностью или частично насыщенный $C_{3–6}$ циклоалкил» относится к карбоциклическому кольцу, которое является полностью насыщенным (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил) или частично насыщенным (например, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил и циклогексенил).

Термин «4–7-членный гетероцикл» или «$C_{4–7}$ гетероцикл» относится к полностью насыщенному моноциклическому кольцу, которое имеет 4–7 кольцевых атомов, которое содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из серы, кислорода и/или азота. Типичная группа «$C_{4–7}$ гетероцикл» включает оксетанил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 1,4-диоксоланил, пиперазинил, пиперидинил, 1,3-диоксоланил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидропиранил, оксатиоланил, дитиоланил, 1,3-диоксанил, 1,3-дитианил, оксатианил, тиоморфолинил, тиоморфолинил 1,1-диоксид, тетрагидро-тиопиран 1,1-диоксид, 1,4-диазепанил. В некоторых вариантах реализации группа «$C_{4–7}$ гетероцикл» содержит по меньшей мере один кольцевой атом кислорода. В некоторых вариантах реализации «$C_{4–7}$ гетероциклическая» группа выбрана из оксетанила, тетрагидрофуранила, 1,4-диоксанила и тетрагидропиранила.

Термин «полностью или частично насыщенный гетероцикл» или «полностью или частично насыщенный 4–7-членный гетероцикл» относится к неароматическому кольцу, которое является частично или полностью насыщенным и может существовать в виде одного кольца, бициклического кольца (включая конденсированные гетероциклические кольца) или спирального кольца. Если не указано иное, гетероциклическое кольцо обычно представляет собой 4–7-членное кольцо, содержащее 1–3 гетероатомов (предпочтительно 1, 2 или 3 гетероатома), независимо выбранных из серы, кислорода и/или азота. Частично насыщенное гетероциклическое кольцо также включает группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом (например, 2,3-дигидробензофуранилом, индолинилом (или 2,3-дигидроиндолилом), 2,3-дигидробензотиофенилом, 2,3-дигидробензотиазолилом, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинилом, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинилом, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-b]пиризанилом).

Используемый здесь термин «спиральная» или «спиро 5-10-членная гетеробициклическая кольцевая система» означает двухкольцевую систему, в которой оба кольца имеют один общий атом. Примеры спиральный колец включают оксаспиро[2.4]гептанил, 5-оксаспиро[2.4]гептанил, 4-оксаспиро[2.4]гептан, 4-оксаспиро[2,5]октанил, 6-оксаспиро[2,5]октанил, оксаспиро[2,5]октанил, оксаспиро[3,4]октанил, оксаспиро[бицикло[2.1.1]гексан-2,3'-оксетан]-1-ил, оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутан]-7-ил, 2,6-диазаспиро[3,3]гептанил, -окса-6-азаспиро[3,3]гептан, 2,2,6-диазаспиро[3,3]гептан, 3-азаспиро[5,5]ундеканил, 3,9-диазаспиро[5,5]ундеканил, 7-азаспиро[3,5]нонан, 2,6-диазаспиро[3,4]октан, 8-азаспиро[4,5]декан, 1,6-диазаспиро[3,3]гептан, 5-азаспиро[2,5]октан, 4,7-диазаспиро[2,5]октан, 5-окса-2-азаспиро[3,4]октан, 6-окса-1-азаспиро[3,3]гептан, 3-азаспиро[5,5]ундеканил, 3,9-диазаспиро[5,5]ундеканил, и тому подобное.

В контексте данного документа термин «спиро 3-8-членный циклоалкил» означает двухкольцевую систему, в которой оба кольца имеют один общий атом углерода. Примеры спиро 3-8-членных циклоалкильных колец включают спиро[2.5]октан, спиро[2.3]гексан, спиро[2.4]гептан, спиро[3.4]октан и т. п.

Частично насыщенные или полностью насыщенные гетероциклические кольца включают группы, такие как эпокси, азиридинил, азетидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, дигидропиридинил,

пирролидинил, имидазолинил, 1H-дигидроимидазолил, гексагидропиримидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиразолидинил, 2H-пиранил, 4H-пиранил, оксазинил, морфолино, тиоморфолино, тетрагидротиенил, тетрагидротиенил-1,1-диоксид, оксазолидинил, тиазолидинил, 7-оксабицикло[2.2.1]гептан и т. п.

Термин «конденсированный гетероцикл», или «7–10-членная конденсированная гетеробициклическая кольцевая система», или «5-10-членная конденсированная гетеробициклическая кольцевая система» относится к двум кольцевым системам, имеющим два соседних кольцевых атома, и по меньшей мере один из кольцевых систем содержит кольцевой атом, который представляет собой гетероатом, выбранный из O, N и S. Примеры конденсированных гетероциклов включают полностью или частично насыщенные группы и бициклические гетероарилы, такие как 1,3-дигидроизобензофуран, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин, пиразоло[1,5-a]пиримидин, 2-оксабицикло[2,1,0]пентан, 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол, 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин, индолин-2-он, 2,3-дигидробензофуран, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин, 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он, хроман и изохроман, 4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-c]пиридин, 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол, октагидропирроло[1,2-a]пиразин, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин, 3,8 диазабицикло[3.2.1]октан, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан, 7-оксабицикло[2.2.1]гептан, 1H-пиразол, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин, 3-оксабицикло[3.1.0]гексан или 3-азабицикло[3.1.0]гексан. Частично насыщенное гетероциклическое кольцо также включает группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом (например, 2,3-дигидробензофуранилом, индолинилом (или 2,3-дигидроиндолилом), 2,3-дигидробензотиофенилом, 2,3-дигидробензотиазолилом, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинилом, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинилом, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-b]пиризанилом, 6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазином и т.п.).В некоторых вариантах реализации «7–10-членная конденсированная гетеробициклическая кольцевая система» представляет собой 9–10-членный бициклический гетероарил, такой как пиразоло[1,5-a]пиримидин, пиразоло[1,5-a]пиридин, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин, изотиазоло[4,3-b]пиридин, пирроло[1,2-a]пиримидин, пиридо[3,2-d]пиримидин, имидазо[1,2-b]пиридазин, тиено[2,3-b]пиразин, 1H-бензо[d]имидазол, бензо[d]тиазол, 1,6-нафтиридин и 1,5-нафтиридин.

Используемый в данном документе термин «7–10-членная конденсированная бициклическая кольцевая система» относится к 7–10-членному карбоциклическому фрагменту, связанному с двумя несмежными кольцевыми атомами карбоцикла (например, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, (1S,5R)-1-метилбицикло[3.1.0]гексан, бицикло[3.1.0]гексан, бицикло[4.1.0]гептан и 2,3-дигидро-1H-инден.

Используемый здесь термин «мостиковое карбоциклическое кольцо» относится к 5-10-членному циклическому фрагменту, связанному с двумя несмежными кольцевыми атомами карбоцикла (например, бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[2.2.1]гептан и бицикло[3.2.1]октан).

Используемый в данном документе термин «мостиковое гетероциклическое кольцо» относится к 5-10-членному гетеробициклическому фрагменту, связанному с двумя несмежными кольцевыми атомами гетероцикл, содержащему по меньшей мере один гетероатом (например, кислород, серу, азот или их комбинации) в пределах 5-10-членной циклической кольцевой системы. Примеры «мостиковое гетероциклическое кольцо» включает, но не ограничивается ими, 2-оксабицикло[2.1.1]гексан, 3-оксабицикло[4.1.0]гептан, 2-оксабицикло[2.2.1]гептан, 2-оксабицикло[2.2.2]октан, 8-оксабицикло[3.2.1]октан и 2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан.

Термин «гетероарил» относится к ароматическим группам, содержащим по меньшей мере один гетероатом (например, кислород, серу, азот или их комбинации) в 5–6-членной ароматической кольцевой

системе (например, пирролил, пиридил, пиразолил, тиенил, фуранил, оксазолил, имидазолил, тетразолил, триазинил, пиримидил, пиризанил, тиазолил и т. п.) или в пределах 9–10-членной ароматической кольцевой системы (например, индолила, индазолила, бензофуранила, хиноксалинила и тому подобного).

Термин «5–6-членный гетероарил» или «C_{5-6} гетероарил» относится к ароматическим группам, содержащим по меньшей мере один гетероатом (например, кислород, серу, азот или их комбинации) в 5–6-членной моноциклической ароматической кольцевой системе. В некоторых вариантах реализации 5–6-членный гетероарил выбран из пирролила, пиридила, пиразолила, тиенила, фуранила, оксазолила, изоксазолила, изотиазолила, тиазолила, имидазолила, тетразолила, триазинила, пиримидила, пиризанила и тиазолила. В некоторых вариантах реализации 5–6-членный гетероарил выбран из пиридинила, пиримидинила, 2H-1,2,3-триазолила, изоксазолила, изотиазолила, тиазолила, пиразолила и тиенила.

Термин «9–10-членный гетероарил» или «C_{9-10} гетероарил» относится к ароматическим группам, содержащим по меньшей мере один гетероатом (например, кислород, серу, азот или их комбинации) в пределах 9–10-членной конденсированной ароматической кольцевой системы. В некоторых вариантах реализации «9–10-членный гетероарил» выбран из индолила, индазолила, бензофуранила, хиноксалинила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинила, изотиазоло[4,3-b]пиридинила, пиразоло[1,5-a]пиримидинила, пиридо[3,2-d]пиримидинила, имидазо[1,2-b]пиридазинила, тиено[2,3-b]пиризанила, 1H-бензо[d]имидазолила, бензо[d]тиазолила, 1,6-нафтиридинила и 1,5-нафтиридинила. В некоторых вариантах реализации «9–10-членный гетероарил» выбран из пиразоло[1,5-a]пиридинила, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинила, изотиазоло[4,3-b]пиридинила, пиразоло[1,5-a]пиримидинила, пиридо[3,2-d]пиримидинила, имидазо[1,2-b]пиридазинила, тиено[2,3-b]пиризанила, 1H-бензо[d]имидазолила, бензо[d]тиазолила, 1,6-нафтиридинила, 1,5-нафтиридинила и 2H-индазолила.

Фраза «фармацевтически приемлемый» указывает на то, что вещество, композиция или форма дозировки должны быть химически и/или токсикологически совместимыми с другими ингредиентами, составляющими препарат, и/или млекопитающим, которое ими лечат.

Если не указано иное, термин «соединения по настоящему изобретению» относится к соединениям формулы (I') или (I), а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам, соединениям, меченным изотопами (включая замещения дейтерием) и сформированные по своей природе фрагменты (например, полиморфы, сольваты и/или гидраты). Когда присутствует фрагмент, который способен образовывать соль, тогда также включаются соли, в частности фармацевтически приемлемые соли.

Используемый в данном документе термин термины в единственном числе и подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), должны толковаться как охватывающие как единственное, так и множественное число, если иное не указано в данном документе или явно не противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или иллюстративных примеров формулировок (например, «таких как»), предложенных в данном документе, предназначено просто для лучшего освещения данного изобретения и не накладывает ограничения на объем изобретения, заявленного иным образом.

В одном варианте реализации предложено соединение из примеров в виде выделенного стереоизомера, причем соединение имеет один стереоцентр, а стереоизомер находится в конфигурации R.

В одном варианте реализации предложено соединение из примеров в виде выделенного стереоизомера, причем соединение имеет один стереоцентр, а стереоизомер находится в конфигурации S.

В одном варианте реализации предложено соединение из примеров в виде выделенного стереоизомера, причем соединение имеет два стереоцентра, а стереоизомер находится в конфигурации R.

В одном варианте реализации предложено соединение из примеров в виде выделенного стереоизомера, причем соединение имеет два стереоцентра, а стереоизомер находится в конфигурации R S.

В одном варианте реализации предложено соединение из примеров в виде выделенного стереоизомера, причем соединение имеет два стереоцентра, а стереоизомер находится в конфигурации S R.

В одном варианте реализации предложено соединение из примеров в виде выделенного стереоизомера, причем соединение имеет два стереоцентра, а стереоизомер находится в конфигурации S.

В одном варианте реализации предложено соединение примеров, причем соединение имеет один или два стереоцентра, в виде рацемической смеси.

Также возможно, что промежуточные соединения и соединения по настоящему изобретению могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы входят в объем данного изобретения. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам разной энергии, которые взаимно превращаются через низкий энергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимные превращения посредством миграции протона, такой как кето-енольная и имин-енаминовая изомеризация. Конкретным примером таутомера с подвижным протоном является фрагмент имидазола, в котором протон может мигрировать между двумя кольцевыми атомами азота. Валентные таутомеры включают взаимопревращения за счет реорганизации некоторых связывающих электронов.

В одном варианте реализации изобретение относится к соединению формулы (I') или (I) как определено в данном документе, в свободной форме. В другом варианте реализации изобретение относится к соединению формулы (I') или (I) как определено в данном документе, в форме соли. В другом варианте реализации изобретение относится к соединению формулы (I') или (I) как определено в данном документе, в форме соли присоединения кислоты. В дополнительном варианте реализации изобретение относится к соединению формулы (I') или (I) как определено в данном документе, в форме фармацевтически приемлемой соли. В еще одном дополнительном варианте реализации изобретение относится к соединению формулы (I') или (I) как определено в данном документе, в форме фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты. В еще одном варианте реализации изобретение относится к любому из соединений примеров в свободной форме. В еще одном варианте реализации изобретение относится к любому из соединений примеров в форме соли. В еще одном варианте реализации изобретение относится к любому из соединений примеров в форме соли присоединения кислоты. В еще одном варианте реализации изобретение относится к любому из соединений примеров в форме фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты. В еще одном варианте реализации изобретение относится к любому из соединений примеров в форме фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, включая их соли, также могут быть получены в форме их гидратов или включать другие растворители, используемые для их кристаллизации. Соединения по настоящему изобретению могут по своей природе или намеренно образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (включая воду); поэтому предполагается, что изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин «сольват» относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (включая его фармацевтически приемлемые соли) с одной или более молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя обычно используются в фармацевтике, которые, как известно, безвредны для реципиента, например вода, этанол и т. п. Термин «гидрат» относится к комплексу, в котором молекулой растворителя является вода.

Соединения по данному изобретению, то есть соединения формулы (I') или (I), которые содержат группы, способные действовать как доноры и/или акцепторы для водородных связей, могут быть способны образовывать сокристаллы с подходящими образующими сокристаллы. Эти сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) известными способами образования сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную возгонку, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений формулы (I) с формирователем сокристаллов в условиях кристаллизации и выделение образованных при этом сокристаллов. Подходящие со-кристаллообразователи включают те, что описаны в WO 2004/078163. Следовательно, изобретение также предлагает сокристаллы, содержащие соединение формулы (I') или (I).

Соединения по настоящему изобретению, включая их соли, гидраты и сольваты, могут по своей природе или по замыслу образовывать полиморфы.

Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать способами синтеза, которые включают процессы, аналогичные тем, которые хорошо известны в области химии, особенно в свете описания, содержащегося в данном документе. Исходные материалы обычно доступны из коммерческих источников, таких как Sigma-Aldrich, или их легко получить с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области (например, полученных способами, обычно описанными в Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1–19, Wiley, Нью-Йорк (1967-1999 изд.), или Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Берлин, включая приложения (также доступно через онлайн-базу данных Beilstein)).

Дальнейшее необязательное восстановление, окисление или другая функционализация соединений формулы (I) может быть проведена в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области. В рамках этого текста только легко удаляемая группа, которая не является составной частью конкретного желаемого конечного продукта соединений по настоящему изобретению, обозначается как «защитная группа», если контекст не указывает иное. Защита функциональных групп такими защитными группами, сами защитные группы и реакции их расщепления описаны, например, в стандартных справочных работах, таких как J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Лондон и Нью-Йорк 1973, в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", третье издание, Wiley, Нью-Йорк 1999, в "The Peptides"; том 3 (издатели: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, Лондон и Нью-Йорк 1981, в "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4-е издание, том 15/I, Georg Thieme Verlag, Штутгарт 1974, и в H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Аминосauren, Peptide, Proteine" (Амино acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Вайнхайм, Дирфилд-Бич и Базель 1982. Особенностью защитных групп является то, что они могут быть легко удалены (т. е. без возникновения нежелательных вторичных реакций), например, путем сольволиза, восстановления, фотолиза или, альтернативно, в физиологических условиях (например, путем ферментативного расщепления).

Соли соединений по настоящему изобретению, содержащие по меньшей мере одну солеобразующую группу, могут быть получены способами, известными специалистам в данной области. Например, соли присоединения кислот соединений по настоящему изобретению получают обычным способом, например обработкой соединений кислотой или подходящим анионообменным реагентом. Соли можно превратить в свободные соединения способами, известными специалистам в данной области. Соли присоединения кислот можно превратить, например, обработкой подходящим основным агентом.

Любые полученные смеси изомеров могут быть разделены на основе физико-химических различий компонентов на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Для тех соединений, которые содержат асимметричный атом углерода, соединения существуют в индивидуальных оптически активных изомерных формах или в виде их смесей, например в виде рацемических или диастереомерных смесей. Диастереомерные смеси могут быть разделены на их индивидуальные диастереоизомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделением диастереоизомеров и превращением (например, гидролизом) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены с использованием коммерчески доступной колонки хиральной ВЭЖХ.

Изобретение дополнительно включает любой вариант настоящих процессов, в которых компоненты реакции используются в форме их солей или оптически чистого материала. Соединения по данному изобретению и промежуточные соединения также могут быть превращены друг в друга способами, обычно известными специалистам в данной области.

В иллюстративных целях схемы реакций, изображенные ниже, предоставляют потенциальные пути синтеза соединений по настоящему изобретению, а также ключевых промежуточных соединений. Более подробное описание отдельных стадий реакции см. в разделе «Примеры» ниже. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты изображены на схемах и обсуждаются ниже, другие исходные материалы и реагенты могут быть легко заменены для обеспечения разнообразных производных и/или условий реакции. Кроме того, многие из соединений, полученных способами, описанными ниже, могут быть дополнительно модифицированы в свете данного описания с использованием традиционной химии, хорошо известной специалистам в данной области техники.

ОБЩИЕ МЕТОДЫ

Соединения примеров были проанализированы или очищены в соответствии с одним из методов очистки, упомянутых ниже, если не указано иное.

Если использовалась препаративная ТСХ или хроматография на силикагеле, специалист в данной области может выбрать любую комбинацию растворителей для очистки желаемого соединения. Колоночную хроматографию на силикагеле выполняли с использованием силикагеля 20-40 мкм (размер частиц), 250-400 меш или 400-632 меш с использованием Teledyne ISCO Combiflash RF или Grace Reveleris X2 с системами очистки ELSD или с использованием азота под давлением (~ 10-15 фунтов на кв. дюйм) для пропуска растворителя через колонку («флэш-хроматография»).

Когда использовали колонку SCX, условия элюирования: MeOH с последующим добавлением метанольного раствора аммиака.

Если не указано иное, реакции проводили в атмосфере азота. Где указано, растворы и реакционные смеси концентрировали на роторном испарителе под вакуумом.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Данные ИЭР-МС (также представленные в данном документе как просто MS) регистрировали с использованием Waters System (Acquity ВЭЖХ и масс-спектрометр Micromass ZQ); все указанные массы представляют собой m/z протонированных исходных ионов, если не указано иное.

ЖХ/МС:

Образец растворяли в подходящем растворителе, таком как MeCN, диметилсульфоксид (ДМСО) или MeOH, и вводили непосредственно в колонку с помощью автоматического манипулятора для образцов. В анализе использовали один из следующих методов: (1) кислотный метод (1,5, 2, 3,5, 4 или 7 минут, см. раздел «Кислотный ЖХМС» для получения дополнительной информации) *vide infra*: проводили на приборах серий Shimadzu 2010, Shimadzu 2020 или Waters Acquity UPLC BEH. (МС-ионизация: ИЭР) прибор, оснащенный колонкой C18 (2,1 мм × 30 мм, 3,0 мм или 2,1 мм × 50 мм, C18, 1,7 мкм), элюируя 1,5 мл/4 л трифторуксусной кислоты (ТФУ) в воде (растворитель А) и 0,75 мл/4 л ТФУ в MeCN (растворитель Б) или (2) щелочной метод (прогоны 3, 3,5, 7 мин, доп. Детали *vide infra*: проводили на приборе серий Shimadzu 2020 или Waters Acquity UPLC BEH (МС-ионизация: ИЭР), оснащенном колонкой XBridge Shield RP18, 5 мкм (2,1 мм × 30 мм, 3,0 мм внутр. диаметр) или 2,1 мм × 50 мм, C18, колонка 1,7 мкм, элюируя 2 мл/4 л $NH_3{\cdot}H_2O$ в воде (растворитель А) и MeCN (растворитель В).

Изобретение дополнительно включает любой вариант настоящих процессов, в которых компоненты реакции используются в форме их солей или оптически чистого материала. Соединения по данному изобретению и промежуточные соединения также могут быть превращены друг в друга способами, обычно известными специалистам в данной области.

Аналитическая ВЭЖХ

Кислая ВЭЖХ: Проводят на приборе Shimadza 20A с конечной колонкой C18 3,0 x 50 мм, 3 мкм, элюируя 2,75 мл/4 л ТФУ в воде (растворитель А) и 2,5 мл/4 л ТФУ в ацетонитриле (растворитель В) следующими способами:

Способ А: с использованием следующего градиента элюирования 0%-60% (растворитель В) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм, 215 нм и 254 нм.

Способ В: с использованием следующего градиента элюирования 10%-80% (растворитель В) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм, 215 нм и 254 нм.

Способ С: с использованием следующего градиента элюирования 30%-90% (растворитель В) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм, 215 нм и 254 нм.

Основная ВЭЖХ: Проводят на приборе Shimadza 20A с колонкой Xbrige Shield RP-18, 5 мкм, 2,1 x 50 мм, элюируя 2 л/4 л NH3H2O в воде (растворитель А) и ацетонитрил (растворитель В), следующими способами:

Способ D: с использованием следующего градиента элюирования 0%-60% (растворитель B) в течение 4,0 минут и выдержки при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин.

Способ E: с использованием следующего градиента элюирования 10%-80% (растворитель B) в течение 4,0 минут и выдержки при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин.

Способ F: с использованием следующего градиента элюирования 30%-90% (растворитель B) в течение 4,0 минут и выдержки при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин.

Аналитическая ЖХМС

Кислотный ЖХМС: проводят на приборах серий Shimadza 2010, Shimadza 2020 или Waters Acquity UPLC BEH. (МС ионизация: ИЭР) прибор, оснащенный колонкой C18 (2,1 мм x 30 мм, 3,0 мм или 2,1 мм x 50 мм, C18, 1,7 мкм), элюируя 1,5 мл/4 л ТФУ в воде (растворитель A) и 0,75 мл/4 л ТФУ в ацетонитриле (растворитель B), используя следующие способы:

1,5 минуты способов:

Общий способ: с использованием следующего градиента элюирования 5%–95% (растворитель B) в течение 0,7 минут и выдержки при 95% в течение 0,4 минут при скорости потока 1,5 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

2 минуты способов:

Способ A: с использованием следующего градиента элюирования 0%-60% (растворитель B) в течение 0,9 минут и выдержки при 60% в течение 0,6 минут при скорости потока 1,2 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ B: с использованием следующего градиента элюирования 10%-80% (растворитель B) в течение 0,9 минут и выдержки при 60% в течение 0,6 минут при скорости потока 1,2 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ C: с использованием следующего градиента элюирования 30%-90% (растворитель B) в течение 0,9 минут и выдержки при 60% в течение 0,6 минут при скорости потока 1,2 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

3,5 минуты способа:

Исходные условия, растворитель A–95%: растворитель B-5%; удерживать в исходном состоянии от 0,0-0,1 мин; линейный переход к растворителю A-5%: растворитель B–95% в интервале 0,1–3,25 мин; выдерживают при растворителе A-5%: растворителе B–95% между 3,25-3,5 мин. диодная матрица / обнаружение МС.

4 минуты способов:

Способ A: с использованием следующего градиента элюирования 0%-60% (растворитель B) в течение 3 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ B: с использованием следующего градиента элюирования 10%-80% (растворитель B) в течение 3 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ C: с использованием следующего градиента элюирования 30%-90% (растворитель B) в течение 3 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

7 минут способов:

Способ A: с использованием следующего градиента элюирования 0%-60% (растворитель B) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ B: с использованием следующего градиента элюирования 10%-80% (растворитель B) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ C: с использованием следующего градиента элюирования 30%-900% (растворитель B) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Основный ЖХМС: Проводят на приборе серий Shimadza 2020 или Waters Acquity UPLC BEH (МС-ионизация: ИЭР), оснащенном колонкой XBridge Shield RP18, 5 мкм (2,1 мм x 30 мм, 3,0 мм внутр. диаметр) или 2,1 мм x 50 мм, C18, колонка 1,7 мкм, элюируя 2мл/4л $NH_3 \cdot H_2O$ в воде (растворитель A) и ацетонитриле (растворитель B) с использованием следующих способов:

3 минут способов:

Способ A: с использованием следующего градиента элюирования 0%-60% (растворитель B) в течение 2 минут и выдержки при 60% в течение 0,48 минут при скорости потока 1 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ B: с использованием следующего градиента элюирования 10%-80% (растворитель B) в течение 2 минут и выдержки при 60% в течение 0,48 минут при скорости потока 1 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ C: с использованием следующего градиента элюирования 30%-90% (растворитель B) в течение 2 минут и выдержки при 60% в течение 0,48 минут при скорости потока 1 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

3,5 минуты способа:

Исходные условия, растворитель A–95%: растворитель B-5%; удерживать в исходном состоянии от 0,0-0,1 мин; линейный переход к растворителю A-5%: растворитель B–95% в интервале 0,1–3,25 мин; выдерживают при растворителе A-5%: растворителе B–95% между 3,25-3,5 мин. диодная матрица / обнаружение МС.

7 минут способов:

Способ A: с использованием следующего градиента элюирования 0%-60% (растворитель B) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ B: с использованием следующего градиента элюирования 10%-80% (растворитель B) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ C: с использованием следующего градиента элюирования 30%-90% (растворитель B) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Аналитическое разделение СФХ

Прибор: аналитический СФХ Waters UPC2 (СФХ-H). Колонка: ChiralCel OJ, 150×4,6 мм I.D., 3 мкм. Подвижная фаза: A для CO2 и B для этанола (0,05%DEA). Градиент: B 40%. скорость потока: 2,5 мл/мин. обратное давление: 100 бар. Температура колонки: 35° C. Длина волны: 220 нм

Очистка препаративной ВЭЖХ

Общий метод: Препаративную ВЭЖХ проводили на приборе Gilson УФ / видимый диапазон-156 с УФ-детектированием при 220/254 нм Автоматический сбор Gilson 281.

Кислотные условия: используют две системы оценки кислотности: соляная кислота и муравьиная кислота.

Способ A: Соляная кислота: YMC-Actus Triart C18 150 x 30 мм x 5 мкм, используется градиент 0–100% ацетонитрила с водой и соответствующей кислотой (0,05% HCl).

Способ B: Муравьиная кислота: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 мкм, в градиенте использовался 0–100% ацетонитрил с водой и соответствующей кислотой (0,225% муравьиной кислоты), форма градиента была оптимизирована для отдельных разделений.

Нейтральные условия: Xtimate C18 150 x 25 мм x 5 мкм, используют градиент 0–100% (вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN), форму градиента оптимизировали для отдельных разделений.

Основные условия: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 10 мкм, использовали градиент 0–100% воды (0,04%NH_3H_2O+10 мМ NH_4HCO_3)-ацетонитрил, форму градиента оптимизировали для индивидуального разделения.

Условия препаративной ВЭЖХ

Колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм; 4 мкм

Подвижная фаза A: MeCN

Подвижная фаза B: H_2O

Модификатор: 0,225% HCO_2H

Градиент (% органического растворителя): 0–100% оптимизировано для каждого примера

Колонка: Sunfire C18 100 x 19 мм, 5 мкм

Подвижная фаза A: MeCN

Подвижная фаза B: H_2O

Модификатор: 0,1% ТФУ

Градиент (% органического растворителя): 5–95% оптимизировано для каждого примера.

Колонка: Sunfire C18 100 x 19 мм, 5 мкм

Подвижная фаза A: MeCN

Подвижная фаза B: H_2O

Градиент (% органического растворителя): 5–95% оптимизировано для каждого примера.

Колонка: XBridge C18 100 x 19 мм; 5 мкм

Подвижная фаза A: MeCN

Подвижная фаза B: H_2O

Модификатор: 0,1% NH_4OH

Градиент (% органического растворителя): 0–100% оптимизировано для каждого примера.

Колонка: XSelect C18 50 x 30 мм; 5 мкм

Подвижная фаза A: MeCN

Подвижная фаза B: H_2O

Модификатор: 0,1% NH_4OH

Градиент (% органического растворителя): 0–100% оптимизировано для каждого примера.

Детекторы: Gilson UV/VIS-156 с УФ-детектированием при 220/254 нм, автоматический сбор данных Gilson 281 с использованием кислотных, щелочных и нейтральных методов. Для сбора пиков с масс-спектрометрическим детектированием использовали масс-детектор ACQUITY QDa (Waters Corporation).

Очистка препаративной СФХ

Прибор: препаративный MG III СФХ (СФХ-1). Колонка: ChiralCel OJ, 250×30 мм I.D., 5 мкм. Подвижная фаза: A для CO2 и B для этанола (0,1%NH3H2O). Градиент: B 50%. скорость потока: 40 мл /мин. Обратное давление: 100 бар. Температура колонки: 38 °C. Длина волны: 220 нм. Время цикла: ~8 мин.

Колонка: Chiralpak AD-H; 250 мм x 30 мм, 5 мкм; 40% (EtOH + 0,1% DEA)/CO_2

Колонка: Chiralpak IA; 250 мм x 30 мм, 5 мкм; 40% (MeOH + 0,1% DEA)/CO_2

Колонка: Chiralpak IB; 250 мм x 30 мм, 5 мкм; 40% (EtOH + 0,1% DEA)/CO_2

Колонка: Chiralpak AD-H; 250 мм x 30 мм, 5 мкм; 40% (EtOH + 0,1% NH_4OH)/CO_2

Колонка: Chiralpak OJ-H; 250 мм x 30 мм, 5 мкм; 30% (EtOH + 0,1% NH_4OH)/CO_2

Колонка: Chiralpak OD; 250 мм x 30 мм, 5 мкм; 35% (EtOH + 0,1% NH_4OH)/CO_2

1H-ЯМР

^{1}H спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях соответствовали предложенным структурам. Спектры ЯМР 1H регистрировали на приборах Bruker Avance III HD 500 МГц, Bruker Avance III 500 МГц, Bruker Avance III 400 МГц, Varian-400 VЯМРS или Varian-400 MR. Характеристические химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях, сдвинутых в слабое поле относительно сигнала тетраметилсилана (для ^{1}H-ЯМР) с использованием общепринятых сокращений для обозначения основных пиков: например, с, синглет; д, дублет; т, триплет; к, квартет; дд, двойной дублет; дт, двойной триплет; м, мультиплет; уш., уширенный. Следующие сокращения использовали для обычных растворителей: $CDCl_3$, дейтерохлороформ; ДМСО-d_6, гексадейтеродиметилсульфоксид; и MeOH-d_4, дейтерометанол. При необходимости таутомеры могут быть записаны в данных ЯМР; и некоторые обменивающиеся протоны могут быть не видны.

Обычно соединения формулы (I) можно получить в соответствии со схемами, представленными ниже. Следующие ниже примеры служат для иллюстрации изобретения без ограничения его объема. Способы получения таких соединений описаны ниже

Условные сокращения:

Используемые сокращения являются общепринятыми в данной области техники:

AcOH означает уксусную кислоту;	мин: минута(ы)
Водн. означает водный;	m/z: отношение массы к заряду
Ar означает аргон;	Bn означает бензил;
BINAP означает (±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин;	Boc означает *трет*-бутоксикарбонил;
ЖХ и ЖХМС: жидкостная хроматография и жидкостная хроматография-масс-спектрометрия	MeOH: метанол
Уш. означает уширенный;	nBuOH означает н-бутанол;
*t*BuOH означает трет-бутанол;	n-BuLi означает н-бутиллитий;
HRMS: масс-спектрометрия высокого разрешения	$Pd_2(dba)_3$ означает трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)

°C означает градусы Цельсия;	$CHCl_3$ означает хлороформ;
$CDCl_3$ означает дейтерохлороформ;	CDI означает 1,1'-карбонилдиимидазол;
ИЭР: ионизация электрораспылением	MeCN: ацетонитрил
CO означает монооксид углерода;	$(COCl)_2$ означает оксалилхлорид;
Cs_2CO_3 означает карбонат цезия;	δ означает химический сдвиг;
д означает дублет;	дд означает дублет дублетов;
DABAL-Me_3 означает аддукт бис(триметилалюминий)-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана;	ДМСО-d_6 означает гексадейтеродиметилсульфоксид;
ДХМ: дихлорметан	DMAP означает 4-(диметиламино)пиридин;
Et означает этил;	ДМФА: диметилформамид
Et_2O означает диэтиловый эфир;	
EtOH: этанол	EtOAc означает этилацетат;
Экв. означает эквивалент;	ДМСО: диметилсульфоксид
г означает грамм;	F-TEDA означает N-хлорметил-N'-фтортриэтилендиаммония бис(тетрафторборат);
HATU означает 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат	HBr означает бромистый водород;
Na_2SO_3: сульфит натрия;	$Pd(OAc)_2$: ацетат палладия(II)
HCl означает соляную кислоту;	HCO_2H означает муравьиную кислоту;
Hex означает гексан;	
^1H ЯМР означает протонный ядерный магнитный резонанс;	HOAt означает 1-гидрокси-7-азабензотриазол;
DIPEA: диизопропилэтиламин	SCX: сильный катионообменный сорбент, твердофазный реагент для очистки

T3P®: раствор 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида	N2 или N_2 означает азот
ВЭЖХ означает высокоэффективную жидкостную хроматографию;	ч означает час;
K_2CO_3 означает карбонат калия;	мл означает миллилитры;
$KHSO_4$ означает бисульфат калия;	мин означает минуты;
KI означает иодид калия;	ммоль означает миллимоль;
KOH означает гидроксид калия;	Реактив Мукаямы означает 2-хлор-1-метилпиридиния иодид;
K_2OsO_4 означает осмат калия (VI);	MTBE означает трет-бутилметиловый эфир;
л означает литр;	M/V означает соотношение массы к объему;
ЖХМС означает жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией;	
LiBr означает бромид лития;	
LiOH означает гидроксид лития;	$NaBH_3CN$ означает цианоборогидрид натрия;
M означает мультиплет	MsCl означает метансульфонилхлорид;
Na означает натрий;	NCS означает N-хлорсукцинимид;
NaOEt означает этоксид натрия;	
M означает молярную концентрацию;	Na_2CO_3 означает карбонат натрия;
Me означает метил;	NaH означает гидрид натрия;
MeCN означает ацетонитрил;	$NaHCO_3$ означает гидрокарбонат натрия;
MeOH означает метанол;	NaI означает иодид натрия;
MeOH-d_4 означает дейтерометанол;	NaOH означает гидроксид натрия;
мг означает миллиграмм;	Na_2SO_4 означает сульфат натрия;
$MgSO_4$ означает сульфат магния;	NH_3 означает аммиак;
MS m/z означает пик масс-спектра;	NH_4Cl означает хлорид аммония;

NH_4HCO_3 означает гидрокарбонат аммония;	NH_4OH представляет гидроксид аммония;
OMs означает мезилат;	PE означает петролейный эфир;
OTs означает тозилат;	$Pd(dppf)Cl_2$ означает [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II);
$Pd(OAc)_2$ означает ацетат палладия;	PrCN означает бутиронитрил;
$Pd(PPh_3)_4$ означает тетракис(трифенилфосфин)палладий(0);	комн. темп. означает комнатной температуры;
к означает квартет;	насыщ. означает насыщенный;
с означает синглет;	раств. означает раствор;
СФХ означает сверхкритическую флюидную хроматографию;	т означает триплет;
STAB означает триацетоксиборгидрид натрия;	
ТФУ означает трифторуксусную кислоту;	t-BuONa означает *трет*-бутоксид натрия;
TEA означает триэтиламин;	TBDMS означает трет-бутилдиметилсилил;
TBAF означает фторид тетрабутиламмония;	T3P® означает раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты;
ТСХ означает тонкослойную хроматографию;	ТГФ означает тетрагидрофуран;
$TMSCHN_2$ означает (триметилсилил)диазометан;	ТМС означает триметилсилил;
мкмоль означает микромоль;	мкл означает микролитры;
XantPhos означает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен;	XPhos означает 2-дициклогексилфосфино-2’,4’,6’-триизопропилбифенил;
XantPhos-Pd-G3 означает метансульфонат [(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II);	D_2O означает дейтерированную воду;

BOP: (Бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат	NBS: N-бромсукцинимид
$Zn(CN)_2$ означает цианид цинка;	ABPR: Автоматический регулятор обратного давления
MBPR: ручной регулятор обратного давления	DEA: диэтиламин
PE: петролейный эфир	МГц означает мегагерц;
NIS: N-иодсукцинимид	ТФУ: 2,2,2-трифторуксусная кислота
NaHMDS: бис(триметилсилил)амид натрия	t-BuOK: т-бутоксид калия

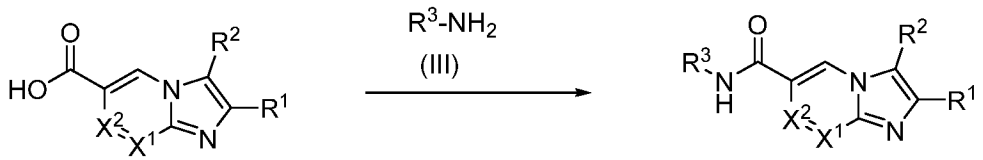
В иллюстративных целях схемы реакций, изображенные ниже, предоставляют потенциальные пути синтеза соединений по настоящему изобретению, а также ключевых промежуточных соединений. Более подробное описание отдельных стадий реакции см. в разделе «Примеры» ниже. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты изображены на схемах и обсуждаются ниже, другие исходные материалы и реагенты могут быть легко заменены для обеспечения разнообразных производных и/или условий реакции. Кроме того, многие из соединений, полученных способами, описанными ниже, могут быть дополнительно модифицированы в свете данного описания с использованием традиционной химии, хорошо известной специалистам в данной области техники.

СХЕМЫ

На Схемах 1, 2, 3, 4 и 5 предложены потенциальные пути получения соединений формулы (I).

Схема 1:

В соответствии с первым способом соединения формулы (I) могут быть получены из соединений формул (II) и (III), как изображено на Схеме 1.



(II) (I)

Схема 1

Соединение формулы (I) может быть получено путем образования амидной связи кислоты формулы (II) и амина формулы (III) в присутствии подходящего конденсирующего агента и органического основания в подходящем полярном апротонном растворителе. Предпочтительные условия включают реакцию кислоты формулы (II) с амином формулы (III) в присутствии конденсирующего агента, предпочтительно T3P®, HATU, CDI, HOAt в присутствии EDC, реагента Мукаямы или MsCl, необязательно в присутствии N-метил-имидазола, в присутствии подходящего органического основания, такого как TEA, DIPEA или пиридин, или

сильного основания, такого как tBuONa, необязательно в подходящем растворителе, таком как ДМФА, ДМСО, EtOAc или MeCN, при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси и, необязательно при наличии микроволнового излучения.

Схема 2:

В соответствии со вторым способом соединения формулы (II) могут быть получены из соединений формул (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX), как изображено на Схеме 2.

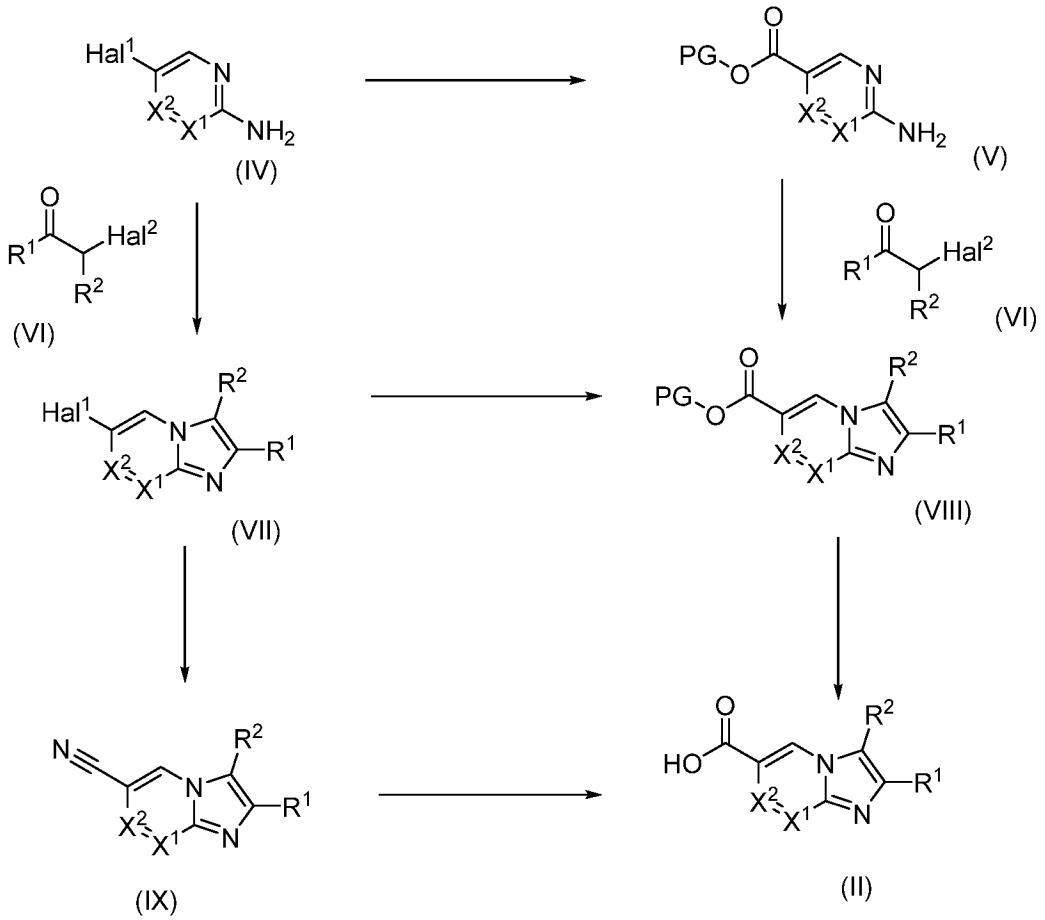


Схема 2

Hal^1 представляет собой галоген, предпочтительно Br или I

Hal^2 представляет собой галоген, предпочтительно Cl или Br

PG представляет собой защитную группу карбоновой кислоты, обычно C_1-C_4 алкил или фенил и предпочтительно Me, Et, изопропил или фенил.

Соединения формулы (V) могут быть получены из бромида формулы (IV) реакцией карбонилирования, катализируемой палладием, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, органического основания и подходящего спирта при повышенной температуре в атмосфере CO. Когда PG представляет собой метил- или этил, предпочтительные условия включают реакцию бромида формулы (IV) в атмосфере CO в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как $Pd(dppf)Cl_2$ или $Pd(OAc)_2$ с лигандом на основе фосфина, таким PPh_3, органического основания, такого как TEA, в растворителе, таком как MeOH или EtOH, при температуре от 80 до 100 °C. В качестве альтернативы, когда PG представляет собой фенил,

соединения формулы (V) могут быть получены из бромида формулы (IV) с помощью палладиевого катализатора реакцией с фенилформиатом в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как Xantphos Pd-G3, или подходящего палладиевого катализатора, такого как $Pd(OAc)_2$ с лигандом на основе фосфина, таким как BINAP или XantPhos, органическим основанием, таким как TEA, в растворителе, таком как MeCN, при температуре от 80 до 100 °C.

Соединения формулы (VII) могут быть получены из амина формулы (IV) и галогенкетона формулы (VI) реакцией конденсации / циклизации. Предпочтительные условия включают реакцию амина формулы (IV) с галогенкетоном формулы (VI), необязательно в присутствии подходящего неорганического основания, такого как K_2CO_3 или $NaHCO_3$ и необязательно в присутствии катализатора, такого как KI, в подходящем протонном растворителе, таком как MeOH, EtOH, н-BuOH, т-BuOH, MeCN или MeCN/толуол, при повышенной температуре, обычно от 60 до 100 °C.

Соединения формулы (VIII) могут быть получены из амина формулы (V) и галогенкетона формулы (VI) реакцией конденсации / циклизации, как описано выше.

Альтернативно, соединения формулы (VIII) могут быть получены из бромида формулы (VII) реакцией карбонилирования, катализируемой палладием, как описано выше.

Соединения формулы (IX) могут быть получены из бромида формулы (VII) реакцией цианирования, катализируемой палладием, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, подходящего источника цианида в полярном апротонном растворителе при повышенной температуре. Предпочтительные условия включают реакцию бромида формулы (VII) с $Zn(CN)_2$, в присутствии $Pd(PPh_3)_4$, в ДМФА при около 120 °C.

Соединения формулы (II) могут быть получены гидролизом сложного эфира формулы (VIII) в подходящих кислотных или щелочных условиях в подходящем водном растворителе. Предпочтительные условия включают обработку сложного эфира формулы (VIII) основанием щелочного металла, таким как LiOH, NaOH, K_2CO_3 или Na_2CO_3 в водном MeOH и/или ТГФ при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси.

Альтернативно, соединения формулы (II) могут быть получены гидролизом соединений формулы (IX) в подходящих кислотных или щелочных условиях в подходящем водном растворителе. Предпочтительные условия включают обработку нитрила формулы (XI) гидроксидом щелочного металла, таким как LiOH или NaOH, в водном MeOH при температуре кипения реакции.

Схема 3:

В соответствии с третьим способом соединения формулы (I) могут быть получены из соединений формул (III), (VI), (X), (XI), (XII), (XIII) и (XIV), как проиллюстрировано Схемой 3.

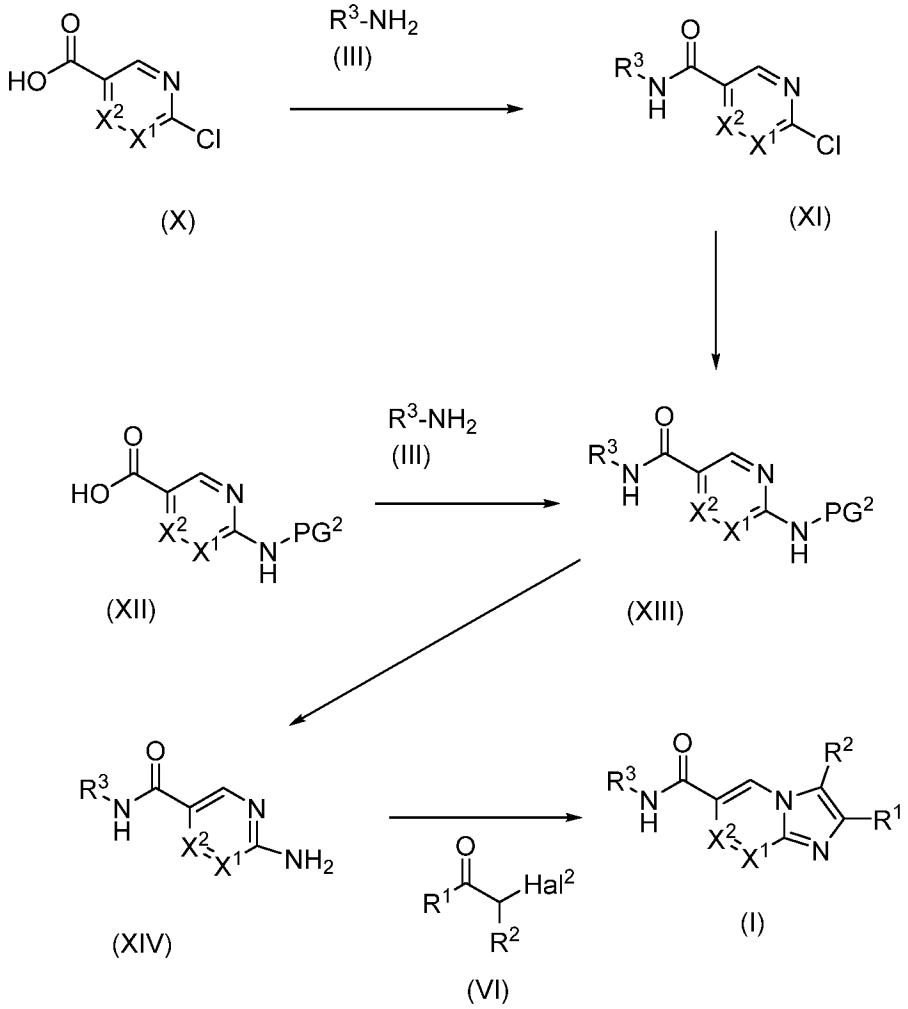


Схема 3

Hal^2 представляет собой галоген, предпочтительно Cl или Br

PG^2 представляет собой защитную группу NH, обычно карбамат и предпочтительно Boc.

Соединение формулы (XI) может быть получено путем образования амидной связи кислоты формулы (X) и амина формулы (III) в присутствии подходящего конденсирующего агента и органического основания в подходящем полярном апротонном растворителе. Предпочтительные условия включают реакцию кислоты формулы (X) с амином формулы (III) в присутствии HATU или T3P®, в присутствии подходящего органического основания, обычно DIPEA в подходящем растворителе, таком как ДМФА или EtOAc при комн. темп.

В качестве альтернативы, эта конденсация может быть достигнута посредством образования хлорангидрида кислоты формулы (X) in-situ, обычно с использованием оксалилхлорида и ДМФА в ДХМ при комнатной температуре, и последующей реакции с амином формулы (III) при наличии подходящего органического основания, обычно ТЭА при температуре от 0 °C до комн. темп.

Соединение формулы (XIII) может быть получено из хлорида формулы (XI) и соединения формулы NH_2PG^2 с помощью реакции аминирования в условиях кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига. Типичные условия включают реакцию соединения формулы (XI) с NH_2PG^2 в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как $Pd(OAc)_2$, лиганда на основе фосфина, такого как BINAP или XantPhos, и

подходящего неорганического основания, такого как Cs_2CO_3 в подходящем растворителе, таком как диоксан, при температуре от комнатной до 110 °C.

Альтернативно соединения формулы (XIII) могут быть получены из кислоты формулы (XII) и амина формулы (III) реакцией амидной конденсации, как описано ранее на Схеме 1.

Амин формулы (XIV) может быть получен подходящей реакцией снятия защиты, обычно включающей обработку соединения формулы (XIII) кислотой, такой как HCl или ТФУ, в подходящем апротонном растворителе, таком как ДХМ или диоксан, при температуре от комн. темп. до температуры кипения. Предпочтительные условия включают реакцию соединения формулы (XIII) с ТФУ в ДХМ при комн. темп.

Соединения формулы (I) могут быть получены из амина формулы (XIV) и галогенкетона формулы (VI) в присутствии неорганического основания и подходящего полярного растворителя при повышенной температуре. Предпочтительные условия включают реакцию амина формулы (XIV) и галогенкетона формулы (VI) в присутствии Na_2CO_3 или $NaHCO_3$в подходящем растворителе, таком как EtOH, MeCN, PrCN и толуол или диоксан, в диапазоне от 80 до 100 °C.

Схема 4:

В соответствии с четвертым способом соединения формулы (I) могут быть получены непосредственно из соединений формулы (VIII), как изображено на Схеме 4.

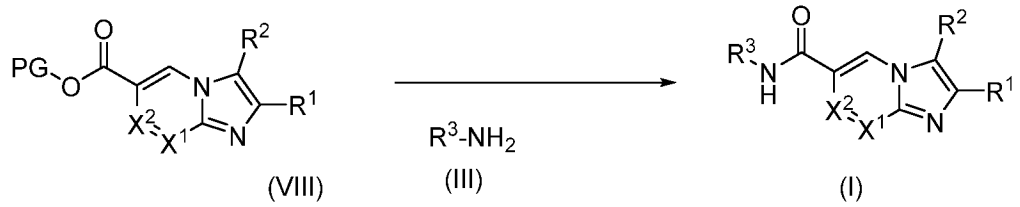


Схема 4

PG представляет собой защитную группу, как определено ранее на Схеме 2

Соединение формулы (I) может быть получено из сложного эфира формулы (VIII) реакцией с сильным основанием в подходящем полярном апротонном растворителе с образованием карбоксилат-иона in situ с последующей реакцией с амином формулы (III). Предпочтительные условия включают обработку сложного эфира формулы (VIII) н-BuLi при низкой температуре (-80 °C) в растворителе, обычно ТГФ, с последующей реакцией амина формулы (III) при между -80 °C и комн. темп.

Альтернативно, соединение формулы (I) может быть получено из сложного эфира формулы (VIII) реакцией амина формулы (III) в присутствии подходящего конденсирующего агента, обычно DABAL-Me_3 согласно методу, описанному Novak et al (Tet. Lett. 2006, 47, 5767).

Схема 5:

Согласно пятому способу соединения формулы (XIV) могут быть получены из соединений формулы (XV), как изображено на Схеме 5.

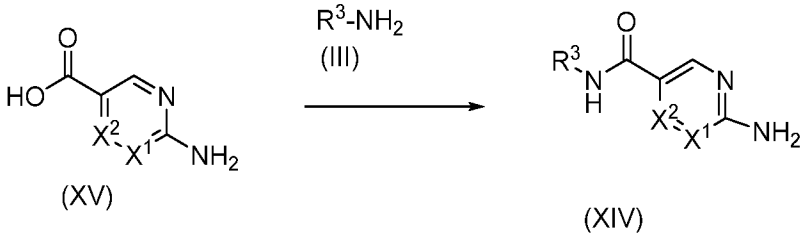


Схема 5

Соединение формулы (XIV) может быть получено из кислоты формулы (XV) и амина формулы (III) реакцией амидной конденсации, как описано ранее на Схеме 1.

Соединения формул (I), (V), (VII), (VIII), (IX), (XI), (XIII) и (XIV) могут быть превращены в альтернативные соединения формул (I), (V), (VII), (VIII), (IX), (XI), (XIII) и (XIV) стандартными химическими превращениями, такими как, например, алкилирование гетероатома, такого как N или O, галогенирование, такое как хлорирование или фторирование, катализируемыми палладием реакциями кросс-сочетания, реакциями переэтерификации с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области.

Например, см. Метод получения 62, Метод получения 269, Примеры 90, 207, 229, 435–478 или 640.

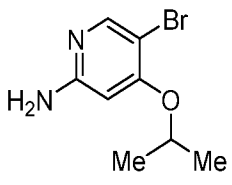
Соединения формул (III), (IV), (V), (VI), (X), (XII) и (XV) коммерчески доступны, их можно получить по аналогии с методами, известными в литературе, или способами, описанными в экспериментальном разделе ниже.

Специалистам в данной области будет понятно, что может быть необходимо использовать подходящую стратегию защитных групп для получения соединений формулы (I). Типичные защитные группы могут включать карбамат и предпочтительно Boc для защиты аминов, TBDMS или бензильную группу для защиты первичного спирта, C_{1-4} алкильную, фенильную или бензильную группу для защиты карбоновой кислоты.

Специалистам в данной области будет понятно, что экспериментальные условия, изложенные в следующих схемах, иллюстрируют подходящие условия для реализации проиллюстрированных превращений, и что может быть необходимо или желательно изменить точные условия, используемые для получения соединение формулы (I). Кроме того, будет понятно, что может быть необходимо или желательно провести превращения в порядке, отличном от того, который описан на схемах, или изменить одно или более превращений с получением желаемого соединения по данному изобретению.

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

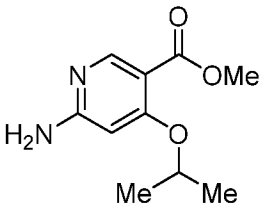
Метод получения 1: 5-Бром-4-изопропоксипиридин-2-амин



5-Бром-4-хлор-пиридин-2-амин (50,0 г, 241,0 ммоль) добавляли к раствору Na (13,85 г, 602,5 ммоль) в изопропаноле (500 мл), и реакционную смесь нагревали при 82 °C в течение 92 ч. Реакционную смесь

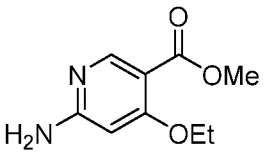
охлаждали до комн. темп. и выливали на лед. Полученный осадок отфильтровали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, 43,5 г, выход 76,5%. ЖХМС m/z = 231 $[M+H]^+$

Метод получения 2: Метил-6-амино-4-изопропоксиникотинат



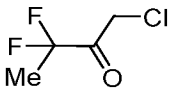
Смесь 5-бром-4-изопропокси-пиридин-2-амина (Метод получения 1, 25,0 г, 108,2 ммоль), TEA (18,0 мл, 129,8 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (2,37 г, 3,25 ммоль) в MeOH (300 мл) нагревали при 120 °C под давлением 40 атм. CO в течение 48 ч. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме, и остаток разбавляли водой (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл), объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-6-амино-4-изопропоксиникотината (21,0 г, выход 89,5%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС м/z = 211,1 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,38 (д, 6H), 3,81 (с, 3H), 4,55-4,59 (м, 1H), 4,97 (шир. с, 1H), 5,93 (с, 1H), 8,54 (с, 1H).

Метод получения 3: Метил-6-амино-4-этоксиникотинат



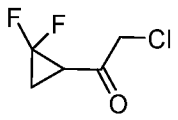
получали в виде светло-коричневого твердого вещества, 11,0 г, выход 79,3%, из 5-бром-4-этоксипиридин-2-амина, следуя методике, описанной в методе получения 2. ЖХМС m/z = 197,2 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1,35-1,56 (м, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,06 (к, 2H), 4,81 (шир. с, 2H), 5,90 (с, 1H), 8,53 (с, 1H).

Метод получения 4: 1-Хлор-3,3-дифторбутан-2-он



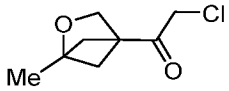
Смесь 2,2-дифторпропановой кислоты (5,0 г, 45,43 ммоль) и дихлорида фенилфосфоновой кислоты (8,04 мл, 54,36 ммоль) перемешивали при 70 °C в течение 2 ч с одновременной отгонкой продукта. 2,2-Дифторпропаноилхлорид получали в виде желтого масла, 5,10 г, выход 82,9%. $TMSCHN_2$ (2 M, 15 мл) добавляли к раствору 2,2-дифторпропаноилхлорида (5,10 г, 39,7 ммоль) в ТГФ (25 мл) и MeCN (25 мл) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли HCl (12 M, 7,3 мл), и реакционную смесь перемешивали при 30 °C в течение 3 ч. Полученную смесь разбавляли холодной водой (100 мл), затем подщелачивали насыщ. водн. $NaHCO_3$ до pH=8~9. Водный слой экстрагировали Et_2O (3×100 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 1-хлор-3,3-дифторбутан-2-она, 3,10 г, выход 52,6%, в виде желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,72-1,87 (м, 3H), 4,46-4,61 (м, 2H)

Метод получения 5: 2-Хлор-1-(2,2-дифторциклопропил)этан-1-он



$SOCl_2$ (974,60 мг, 8,19 ммоль) и пять капель ДМФА добавляли к раствору 2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты (1,0 г, 8,19 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 14 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли ТГФ (10,0 мл) и MeCN (6,0 мл), и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли $TMSCHN_2$ в ТГФ (2 М, 4,10 мл), и смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Добавляли HCl в диоксане (4 М, 2,05 мл), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. $NaHCO_3$ (70 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 2-хлор-1-(2,2-дифторциклопропил)этан-1-она в виде желтого масла, 500 мг. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,78-1,88 (м, 1H), 2,25-2,33 (м, 1H), 3,03-3,12 (м, 1H), 4,20 (д, 2H)

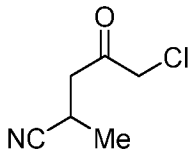
Метод получения 6: 2-Хлор-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он

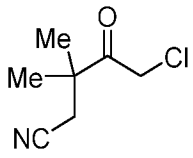
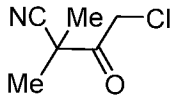
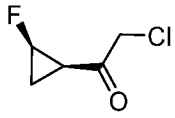
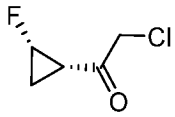
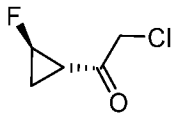
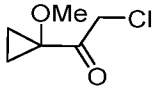
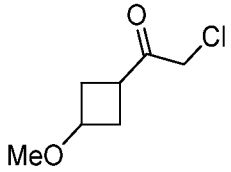
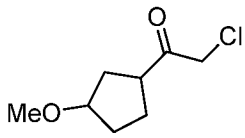
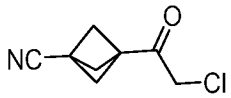
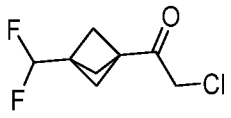


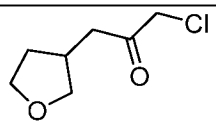
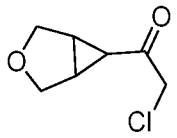
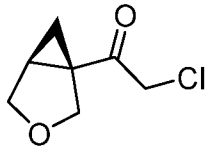
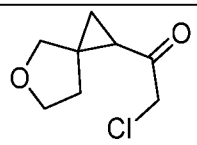
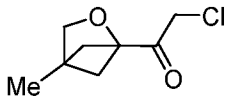
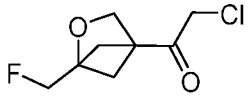
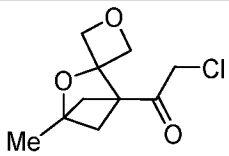
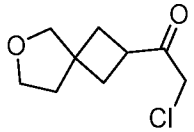
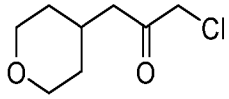
Оксалилхлорид (178,6 мкл, 2,11 ммоль) добавляли по каплям к смеси 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты (250,0 мг, 1,76 ммоль) в ДХМ (4,0 мл), содержащем одну каплю ДМФА, при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме, неочищенный продукт растворяли в ТГФ (4 мл), и раствор охлаждали до 0 °C. $TMSCHN_2$ (2 М, 1,14 мл) добавляли по каплям, смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем при комн. темп. в течение дополнительных 14 ч. Реакционную смесь повторно охлаждали до 0 °C, добавляли HCl (12 М, 440,0 мкл), и раствор перемешивали в течение 1 ч. Смесь нейтрализовали, используя насыщ. водн. $NaHCO_3$, затем экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), и объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 2-хлор-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,47 (с, 3H), 1,90-1,94 (м, 2H), 2,02-2,06 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 4,23 (с, 2H)

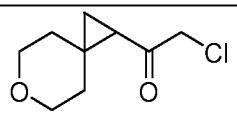
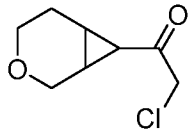
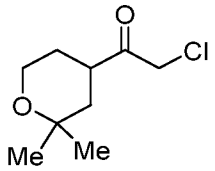
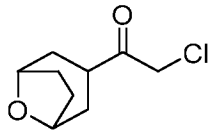
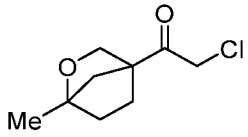
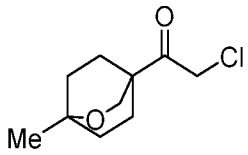
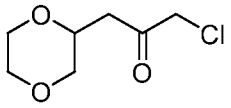
Методы получения 7–33

Соединения в следующей таблице получали из соответствующей кислоты, следуя методике, описанной в методе получения 6.

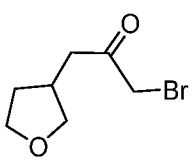
Метод получения №	Структура и наименование	Исходный материал
7	 5-хлор-2-метил-4-охопентаннитрил	3-циано-3-метилпропановая кислота

8	 5-хлор-3,3-диметил-4-оксопентаннитрил	3-циано-2,2-диметилпропановая кислота
9	 4-хлор-2,2-диметил-3-оксобутаннитрил	2-циано-2-метилпропановая кислота
10	 2-хлор-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)этан-1-он	(1R,2R)-2-фторциклопропан-1-карбоновая кислота
11	 2-хлор-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)этан-1-он	(1S,2S)-2-фторциклопропан-1-карбоновая кислота
12	 Рац-2-хлор-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)этан-1-он	Рац-(1S,2R)-2-фторциклопропан-1-карбоновая кислота
13	 2-хлор-1-(1-метоксициклопропил)этан-1-он	1-метоксициклопропан-1-карбоновая кислота
14	 2-хлор-1-(3-метоксициклобутил)этан-1-он	3-метоксициклобутан-1-карбоновая кислота
15	 2-хлор-1-(3-метоксициклопентил)этан-1-он	3-метоксициклопентан-1-карбоновая кислота
16	 3-(2-хлорацетил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил	3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота
17	 2-хлор-1-(3-(дифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этан-1-он	3-(дифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота

18	 1-хлор-3-(тетрагидрофуран-3-ил)пропан-2-он	2-(оксолан-3-ил)уксусная кислота
19	 1-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2-хлорэтан-1-он	3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота
20	 Рац-1-((1S,5S)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-2-хлорэтан-1-он	Рац-(1S,5S)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновая кислота
21	 2-хлор-1-(5-оксаспиро[2.4]гептан-1-ил)этан-1-он	5-оксаспиро[2.4]гептан-1-карбоновая кислота
22	 2-хлор-1-(4-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)этан-1-он	4-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновая кислота
23	 2-хлор-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он	1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновая кислота
24	 2-хлор-1-(4-метил-3-оксаспиро[бицикло[2,1,1.]гексан-2,3’-оксетан]-1-ил)этан-1-он	4-метил-3-оксаспиро[бицикло[2,1,1.]гексан-2,3’-оксетан]-1-карбоновая кислота
25	 2-хлор-1-((6-оксаспиро[3,4]октан-2-ил)этан-1-он	6-оксаспиро[3,4]октан-2-карбоновая кислота
26	 1-хлор-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропан-2-он	2-(оксан-4-ил)уксусная кислота

27	 2-хлор-1-(6-оксаспиро[2,5]октан-1-ил)этан-1-он	6-оксаспиро[2,5]октан-1-карбоновая кислота
28	 1-(3-оксабицикло[4.1.0]гептан-7-ил)-2-хлорэтан-1-он	3-оксабицикло[4.1.0]гептан-7-карбоновая кислота
29	 2-хлор-1-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-он	2,2-диметилоксан-4-карбоновая кислота
30	 1-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-хлорэтан-1-он	8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота
31	 2-хлор-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он	1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновая кислота
32	 2-хлор-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)этан-1-он	1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-карбоновая кислота
33	 1-хлор-3-(1,4-диоксан-2-ил)пропан-2-он	2-(1,4-диоксан-2-ил)уксусная кислота

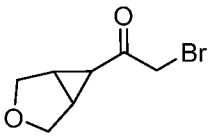
Метод получения 34: 1-Бром-3-(тетрагидрофуран-3-ил)пропан-2-он



$SOCl_2$ (1,37 г, 11,52 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-(тетрагидрофуран-3-ил)уксусной кислоты (1,00 г, 7,68 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь

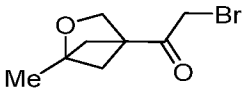
концентрировали в вакууме, неочищенный продукт растворяли в ТГФ (10,0 мл), данный раствор охлаждали до 0 °C, $TMSCHN_2$ (2 M, 7,68 мл, 15,36 ммоль) добавляли по каплям, и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч и комн. темп. в течение дополнительных 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, добавляли 48% водн. HBr (2,60 мл, 23,04 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$ добавляли к нейтрализованному раствору, и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), и объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл) сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 1-бром-3-(тетрагидрофуран-3-ил)пропан-2-она, 850 мг, выход 53,4%.

Метод получения 35: 1-(3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2-бромэтан-1-он



$SOCl_2$ (779,5 мг, 6,55 ммоль) добавляли по каплям к смеси 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты (700 мг, 5,46 ммоль) в ДХМ (15,0 мл), содержащей одну каплю ДМФА при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Растворитель удаляли *в вакууме* , и неочищенный продукт растворяли в ТГФ (15,0 мл), и раствор охлаждали до 0 °C. По каплям добавляли $TMSCHN_2$ (2 M, 5,46 мл), реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч и при 25 °C в течение дополнительных 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, добавляли HBr (1,33 г, 48%, 16,38 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили прибавлением насыщ. водн. $NaHCO_3$, затем экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 1-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2-бромэтан-1-она, 750,5 мг, выход 67,0%. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 2,19-2,21 (м, 1H), 2,28 (д, 2H), 3,77 (д, 2H), 3,96 (д, 2H), 3,99 (с, 2H)

Метод получения 36: 2-Бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он



Оксалилхлорид (1,19 мл, 14,06 ммоль) добавляли к 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты (1,00 г, 7,03 ммоль) в ДХМ (12,0 мл) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 18 ч. Раствор выпаривали при пониженном давлении с получением 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбонилхлорида.

$TMSCHN_2$ (2 M, 7,74 мл) добавляли к раствору 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбонилхлорида (2,26 г, 14,07 ммоль) в ТГФ (12 мл) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0 °C. HBr (4,78 мл, 48%, 42,21 ммоль) добавляли по каплям, и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и подщелачивали водн. насыщ. $NaHCO_3$ до pH 9, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (x 3), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,47 (с, 3H), 1,93 (д, 2H), 2,02 (д, 2H), 3,98-4,00 (м, 4H).

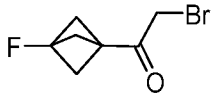
Альтернативный синтез

Часть A: CDI (20,53 г, 126,6 ммоль) добавляли порциями к раствору 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты (15 г, 105,5 ммоль) в ДХМ (300 мл), и смесь перемешивали в течение 5 ч при комн. темп. Добавляли N-метоксиметанамина гидрохлорид (10,19 г, 105,5 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь выливали в смесь воды и льда и экстрагировали ДХМ (2x 100мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха при пониженном давлении с получением N-метокси-N,1-диметил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоксамида в виде желтого масла (18,2 г). ЖХМС m/z = 186,2 $[M+H]^+$

Часть B: Раствор N-метокси-N,1-диметил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоксамида (18,20 г, 98,26 ммоль) в Et_2O (150 мл) охлаждали до -15 °C и по каплям добавляли 1,6 M MeLi в Et_2O (19,82 мл, 98,26 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 0 °C в течение 1,5 ч, а затем нагревали до комн. темп. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl и экстрагировали Et_2O (2x). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме с получением 1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она в виде желтого масла (13,5 г, 98%), которое использовали без дополнительной очистки.

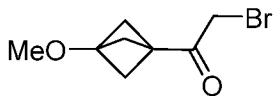
Часть C: Раствор 1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (13,50 г, 96,30 ммоль) в ДХМ (90 мл) и MeOH (15 мл) охлаждали при 0 °C, и раствор Br_2 (15,39 г, 96,30 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при от 0 до 15 °C в течение около 2 ч. Реакционную смесь промывали ($NaHCO_3$ x 2) и экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и выпаривали при 30 °C с получением 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (19,50 г, неочищенный) в виде желтого масла.

Метод получения 37: 2-Бром-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этан-1-он



Оксалилхлорид (455,2 мкл, 5,38 ммоль) добавляли к 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (350,0 мг, 2,69 ммоль) в ДХМ (6,73 мл) при 0 °C, раствор перемешивали в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в ТГФ (6,73 мл), охлаждали до 0 °C, добавляли $TMSCHN_2$ (2 M, 1,61 мл), и смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли HBr (912,8 мкл, 8,07 ммоль, чистота 48%), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C. EtOAc добавляли для гашения реакции, затем добавляли водн. насыщ. $NaHCO_3$ до тех пор, пока прекращалось выделение газа. Смесь экстрагировали EtOAc (x 3), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и выпаривали при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этан-1-она, 150,0 мг, выход 26,9%. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,98 - 2,20 (м, 6H) 3,83 (с, 2H)

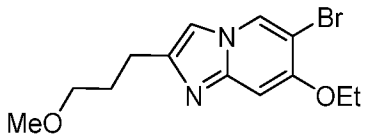
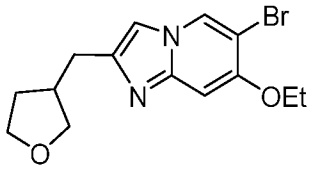
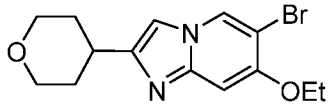
Метод получения 38: 2-Бром-1-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этан-1-он

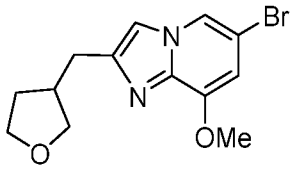
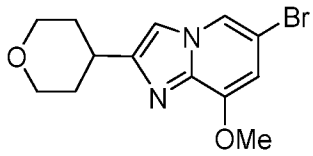


Оксалилхлорид (595,3 мкл, 7,04 ммоль) добавляли к 3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоте (500,4 мг, 3,52 ммоль) в ДХМ (5,87 мл), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 18 ч. Раствор концентрировали в вакууме, остаток суспендировали в ТГФ (5,83 мл), добавляли $TMSCHN_2$ (439,8 мг, 3,85 ммоль), и раствор перемешивали в течение 1 ч. Добавляли HBr (1,19 мл, чистота 48%, 10,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 24 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этан-1-она. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 2,21–2,25 (м, 6H), 3,80 (с, 3H), 4,03 (с, 2H).

Методы получения 39–42

К раствору подходящего амина (1 экв.) в EtOH добавляли $NaHCO_3$ (2,0-3,0 экв.) и подходящий бром- или хлоркетон (1,1–2,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 14 ч. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/ EtOAc при подходящем градиентес получением желаемого соединения.

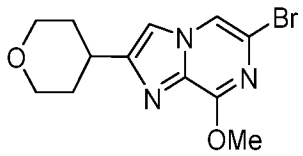
№ получения	Продукт, наименование, исходные материалы	Выход, Данные
39	 6-бром-7-этокси-2-(3-метоксипропил)имидазо[1,2-a]пиридин SM: 4-метоксибутаноилхлорид (Chemical Science 2013, 4(11), 4187) и 5-бром-4-этоксипиридин-2-амин	320,0 мг, 44,3%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 314,8 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,53 (т, 3H), 2,02-2,06 (м, 2H), 2,83 (т, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,46 (т, 2H), 4,13-4,18 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 8,20 (с, 1H).
40[A]	 6-бром-7-этокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин SM: 1-бром-3-(тетрагидрофуран-3-ил)пропан-2-он (Метод получения 34) и 5-бром-4-этоксипиридин-2-амин	300 мг, выход 36%, в виде желтого масла. ЖХМС m/z = 327,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,40-1,50 (м, 3H), 1,60-1,70 (м, 1H), 2,00-2,10 (м, 1H), 2,60-2,70 (м, 1H), 2,75-2,80 (м, 2H), 3,50-3,55 (м, 1H), 3,70-3,80 (м, 1H), 3,80-3,90 (м, 2H), 4,10-4,20 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 8,16 (с, 1H).
41	 6-бром-7-этокси-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин SM: 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-он и 5-бром-4-этоксипиридин-2-амин	370 мг, выход 49,6% в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 326,8 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,53 (т, 3H), 1,77-1,87 (м, 2H), 2,03-2,07 (м, 2H), 2,95-3,05 (м, 1H), 3,54-3,60 (м, 2H), 4,06-4,09 (м, 2H), 4,12-4,16 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 8,20 (с, 1H).

42	 6-бром-8-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин SM: 1-бром-3-(тетрагидрофуран-3-ил)пропан-2-он (Метод получения 34) и 5-бром-3-метоксипиридин-2-амин	150 мг, выход 48,9% в виде коричневого масла. ЖХМС m/z = 312,8 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,64-1,68 (м, 1H), 2,03-2,07 (м, 1H), 2,76-2,84 (м, 3H), 3,48-3,52 (м, 1H), 3,75-3,78 (м, 1H), 3,85-3,91 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 6,52 (д, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,85 (д, 1H).
43[B]	 6-бром-8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин SM: 5-бром-3-метоксипиридин-2-амин и 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-он	1,80 г, выход 58,7% ЖХМС m/z = 313,0 $[M+H]^+$

A- реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, модифицированной муравьиной кислотой.

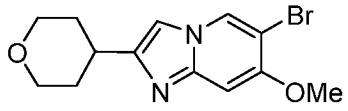
B- EtOAc/EtOH (3:1)/гептан использовали в качестве растворителя колонки с сухой загрузкой на силикагель.

Метод получения 44: 6-Бром-8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин



Смесь 5-бром-3-метоксипиразин-2-амина (1,0 г, 4,90 ммоль), 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-она (1,01 г, 4,90 ммоль) и $NaHCO_3$ (1,23 г, 14,70 ммоль) в EtOH (12 мл) нагревали при 80 °C в течение 18 ч. Охлажденную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя автоматическую систему очистки Isco, элюируя EtOAc/гептаном (от 0/100 до 100/0), с получением 6-бром-8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразина, 866 мг, 56,6%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 311,9 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,86-1,92 (м, 2H), 2,00-2,05 (м, 2H), 3,23-3,32 (м, 1H), 3,57-3,63 (м, 2H), 4,04-4,09 (м, 2H), 4,29 (с, 3H), 8,14 (с, 1H), 8,61 (с, 1H).

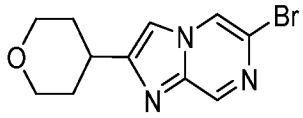
Метод получения 45: 6-Бром-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин



5-Бром-4-метоксипиридин-2-амин (40,0 г, 197 ммоль) и $NaHCO_3$ (49,7 г, 591 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-она (44,9 г, 217 ммоль) в EtOH (600 мл), и реакционную смесь

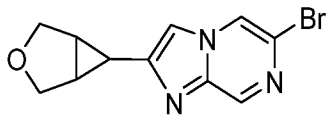
нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч в атмосфере Ar(г). Охлажденную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали в холодной водой (600 мл) в течение 2 ч, твердое вещество отфильтровали и сушили с получением 6-бром-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридина, 54,5 г, выход 76,5%, в виде светло-желтых кристаллов. ЖХМС m/z = 313,0 $[M+H]^+$

Метод получения 46: 6-Бром-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин



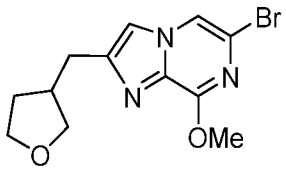
К раствору 5-бромпиразин-2-амина (200 мг, 1,15 ммоль) в *t*BuOH (10 мл) добавляли 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-он (952 мг, 4,60 ммоль) и $NaHCO_3$ (290 мг, 3,45 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 ч. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали преп-ВЭЖХ, используя Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 мкм колонку, элюируя 16%-36% воды (0,05% HCl-MeCN) с получением 6-бром-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразина, 180 мг, выход 54,34%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС м/z = 282,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,71-1,79 (м, 2H), 1,95 (д, 2H), 3,13 (с, 1H), 3,48 (тд, 2H), 3,95 (дд, 2H), 8,07 (д, 1H), 8,98-9,04 (м, 2H).

Метод получения 47: 2-(3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-бромимидазо[1,2-a]пиразин



получали в виде желтого масла с выходом 41,8%, 100 мг, из 5-бромпиразин-2-амина и 1-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2-бромэтан-1-она (Метод получения 35), следуя методике, описанной в методе получения 46. ЖХМС m/z = 279,9 $[M+H]^+$

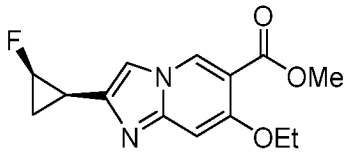
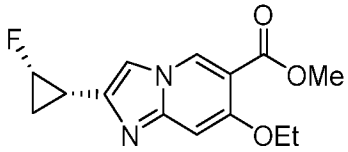
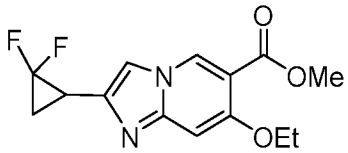
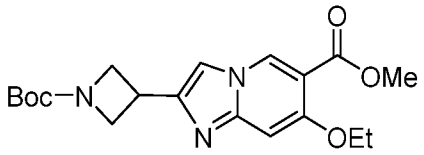
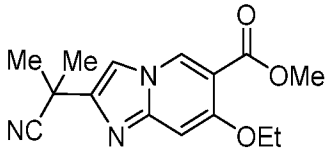
Метод получения 48: 6-Бром-8-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиразин



$NaHCO_3$ (494,1 мг, 5,88 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-3-метоксипиразин-2-амина (400,0 мг, 1,96 ммоль) и 1-бром-3-(тетрагидрофуран-3-ил)пропан-2-она (Метод получения 34, 811,7 мг, 3,92 ммоль) в *t*BuOH (20 мл), и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 72 ч. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюируя MeOH/ДХМ = от 1/50 до 1/10. Неочищенный продукт очищали преп-ВЭЖХ на Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 мкм колонке, элюируя 22%-42% воды (0,05% HCl-MeCN) с получением 6-бром-8-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиразина (70,0 мг, выход 11,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС м/z = 311,9 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,69-1,71 (м, 2H), 2,12-2,16 (м, 1H), 2,68-2,70 (м, 1H), 2,99-3,01 (м, 2H), 3,52-3,54 (м, 1H), 3,79-3,87 (м, 1H), 3,88-3,92 (м, 1H), 4,28 (с, 3H), 8,13 (с, 1H), 8,60 (с, 1H).

Методы получения 49–53

К раствору метил-6-амино-4-этоксиникотината (Метод получения 3) (1,0 экв.) в EtOH добавляли $NaHCO_3$ (2,0-3,0 экв.), подходящий бром- или хлоркетон (1,0 экв.) и KI (0,1 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 14 ч. Охлажденную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали преп-ТСХ, элюируя ДХМ/ MeOH при подходящем градиенте, с получением указанного в заголовке соединения.

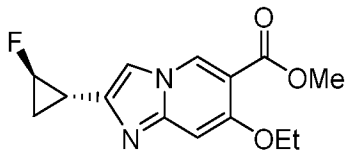
Метод получения №	Структура и наименование	Исходные материалы, выход и данные
49[A]	 метил-7-этокси-2-((1R,2R)-2-фторциклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат	2-хлор-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)этан-1-он (Метод получения 10) 70 мг, выход 49% в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 279,1 $[M+H]^+$
50	 метил-7-этокси-2-((1S,2S)-2-фторциклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат	2-хлор-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)этан-1-он (Метод получения 11) 60 мг, выход 36,8% в виде белого твердого вещества ЖХМС m/z = 279,0 $[M+H]^+$
51	 метил-2-(2,2-дифторциклопропил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат	2-хлор-1-(2,2-дифторциклопропил)этан-1-он (Метод получения 5) 50,0 мг, выход 31,8%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 297,1 $[M+H]^+$
52	 Метил-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-7-этоксиимидазоло[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат	трет-бутил-3-(2-хлорацетил) азетидин-1-карбоксилат 40 мг, выход 66,9%, в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,40-1,50 (м, 9H), 1,53 (т, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,10-4,16 (м, 4H), 4,31 (т, 2H), 4,35-4,40 (м, 1H), 6,87 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 8,62 (д, 1H)
53		4-хлор-2,2-диметил-3-оксобутаннитрил (Метод получения 9)

	Метил-2-(2-цианопропан-2-ил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат	50,0 мг, выход 83,6%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 288,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,52 (т, 3H), 1,81 (с, 6H), 3,93 (с, 3H), 4,17-4,10 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 8,63 (с, 1H)

A – всего 0,7 экв. амина использовали в реакции

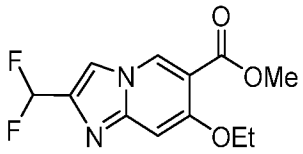
B- 2,0 экв. амина использовали в реакции

Метод получения 54: Рац-метил-7-этокси-2-((1S,2R)-2-фторциклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



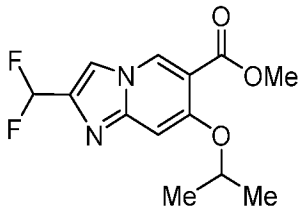
К раствору рац-2-хлор-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)этан-1-она (Метод получения 12, 90,0 мг, 0,66 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли $NaHCO_3$ (110,7 мг, 1,32 ммоль), метил-6-амино-4-этоксиникотинат (Метод получения 3, 103,5 мг, 0,53 ммоль) и KI (10,9 мг, 0,07 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 14 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием Combiflash®, элюируя ДХМ/EtOAc (50/50), с получением рац-метил-7-этокси-2-((1S,2R)-2-фторциклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата с выходом 41,4%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 279,0 $[M+H]^+$

Метод получения 55: Метил-2-(дифторметил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



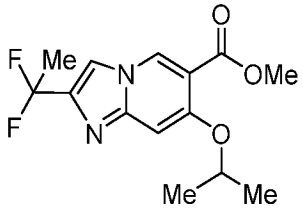
Раствор метил-6-амино-4-этоксиникотината (Метод получения 3, 500 мг, 2,55 ммоль) и 3-бром-1,1-дифторпропан-2-она (756 мг, 3,06 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 96 ч. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме, остаток суспендировали в воде (10 мл) и добавляли $NaHCO_3$ (428 мг, 5,10 ммоль). Раствор экстрагировали $CHCl_3$ (3×10 мл), объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении, с получением метил-2-(дифторметил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата, 640 мг, в виде коричневого вязкого масла. ЖХМС м/z = 271,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1,49 (т, 3H), 3,90 (с, 3H), 4,12 (к, 2H), 6,57-6,98 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 8,64 (с, 1H).

Метод получения 56: Метил-2-(дифторметил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



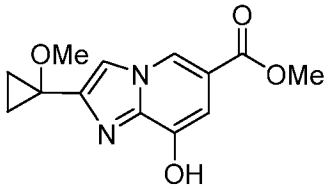
Смесь метил-6-амино-4-изопропоксиникотината (Метод получения 2, 1,0 г, 4,76 ммоль), 3-бром-1,1-дифторпропан-2-она (1,65 г, 9,52 ммоль) и $NaHCO_3$ (800 мг, 9,52 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали при 80 °C в течение 16 ч. Охлажденную смесь разбавляли H_2O (25 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-(дифторметил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества, 1,20 г, выход 88,9%. ЖХМС m/z = 285,2 $[M+H]^+$

Метод получения 57: Метил-2-(1,1-дифторэтил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



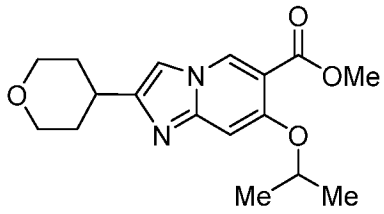
получали в виде коричневого твердого вещества, 1,2 г, 84,5%, из 1-хлор-3,3-дифторбутан-2-она (Метод получения 4) и метил-6-амино-4-изопропоксиникотината (Метод получения 2), следуя методике, описанной в методе получения 56. ЖХМС m/z = 299,0 $[M+H]^+$

Метод получения 58: Метил-8-гидрокси-2-(1-метоксициклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



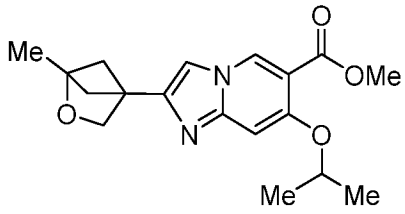
Смесь метил-6-амино-5-гидроксиникотината (310 мг, 1,84 ммоль), 2-хлор-1-(1-метоксициклопропил)этан-1-она (Метод получения 13, 301 мг, 2,02 ммоль) и LiBr (159,8 мг, 1,84 ммоль) в EtOH (7 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 48 ч. Охлажденную смесь выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и перемешивали с раствором $NaHCO_3$ (195 мг, 1,84 ммоль) в воде (3 мл) в течение 1 ч. Слои разделяли и органическую фазу выпаривали при пониженном давлении с получением метил-8-гидрокси-2-(1-метоксициклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата, 610,0 мг . ЖХМС m/z = 263,0 $[M+H]^+$

Метод получения 59: Метил-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



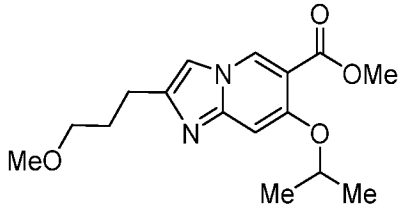
Смесь метил-6-амино-4-изопропоксиникотината (500 мг, 2,38 ммоль) и 2-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-она (1,05 г, 6,10 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали при 90 °C в течение 48 ч. Охлажденную смесь разбавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с получением метил-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата, 60 мг, выход 7,9%. ЖХМС m/z = 319,2 $[M+H]^+$

Метод получения 60: Метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



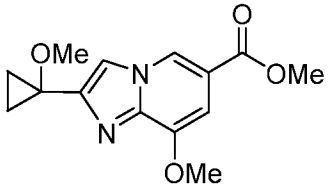
Смесь метил-6-амино-4-изопропоксиникотината (Метод получения 2, 450 мг, 2,14 ммоль) и 2-хлор-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 6, 374 мг, 2,14 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 48 ч. Охлажденную смесь разбавляли водой (5 мл), промывали EtOAc (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с получением метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата, 161 мг, выход 22,7% в виде темно-красного твердого вещества. ЖХМС m/z = 331,2 $[M+H]^+$

Метод получения 61: Метил-7-изопропокси-2-(3-метоксипропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



получали 72,8 мг, выход 9,87%, из метил-6-амино-4-изопропоксиникотината (Метод получения 2) и 4-метоксибутаноилхлорида (Chemical Science 2013, 4(11), 4187), следуя методике, описанной в методе получения 60. ЖХМС m/z = 307,2 $[M+H]^+$

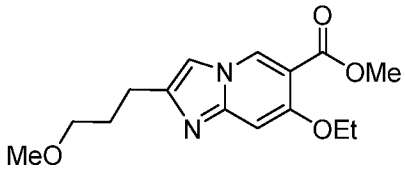
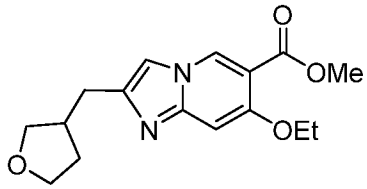
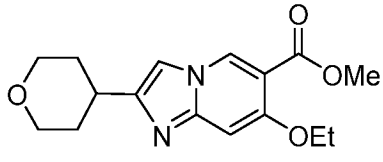
Метод получения 62: Метил-8-метокси-2-(1-метоксициклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат

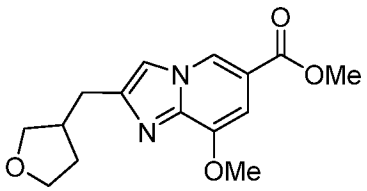
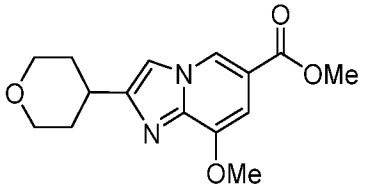
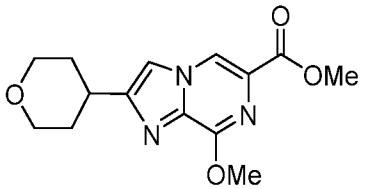
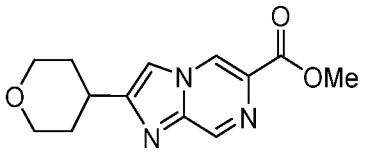


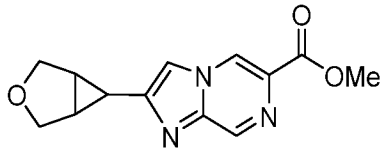
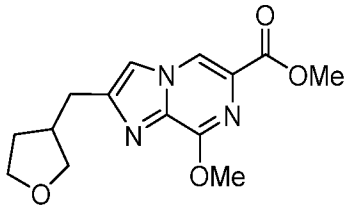
Раствор диазометана в MTBE (7,30 мл, 6,06 ммоль, 0,83 М) добавляли к раствору метил-8-гидрокси-2-(1-метоксициклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 58, 530 мг, 2,02 ммоль) в бензоле (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 18 ч. Добавляли уксусную кислоту, и смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-8-метокси-2-(1-метоксициклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата, 150 мг, 21,5%. ЖХМС m/z = 277,2 $[M+H]^+$

Методы получения 63–71

К раствору подходящего галогенида (1,0 экв.) в MeOH добавляли TEA (10,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,2 экв.) при 15 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 80 °C в атмосфере CO под давлением 50 фунтов на кв. дюйм в течение 24 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Celite®, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя Combiflash®, элюируя ДХМ/EtOAc или PE/EtOAc, при подходящем градиенте с получением указанного в заголовке соединения.

Метод получения №	Структура, наименование, исходные материалы	Выход, Данные
63	 Метил-7-этокси-2-(3-метоксипропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM : 6-бром-7-этокси-2-(3-метоксипропил)имидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 39)	170,0 мг, выход 60,7% в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 293,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,51 (т, 3H), 2,01–2,05 (м, 2H), 2,81 (т, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,46 (т, 2H), 3,91 (с, 3H), 4,10-4,15 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 8,62 (с, 1H)
64[A]	 Метил-7-этокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM : 6-бром-7-этокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 40)	170 мг, выход 61%, в виде коричневого масла ЖХМС m/z = 305,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,51 (т, 3H), 1,60-1,70 (м, 1H), 2,10-2,20 (м, 1H), 2,65-2,75 (м, 1H), 2,75-2,80 (м, 2H), 3,50-3,55 (м, 1H), 3,70-3,80 (м, 1H), 3,90-3,95 (м, 5H), 4,12 (к, 2H), 6,83 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 8,62 (с, 1H)
65	 Метил-7-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-	200 мг, выход 60,9%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 305,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ:

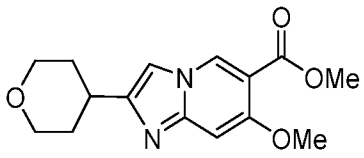
	карбоксилат SM : 6-бром-7-этокси-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 41)	1,52 (т, 3H), 1,82-1,88 (м, 2H), 2,02-2,05 (м, 2H), 2,93-3,03 (м, 1H), 3,55-3,61 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 4,06-4,10 (м, 2H), 4,10-4,15 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 8,63 (с, 1H)
66[B]	 Метил-8-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM : 6-бром-8-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 42)	210 мг, выход 90,0%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 291,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,67-1,71 (м, 1H), 2,04-2,10 (м, 1H), 2,81–2,88 (м, 3H), 3,52–3,54 (м, 1H), 3,76-3,79 (м, 1H), 3,86-3,92 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 4,06 (с, 3H), 6,99 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 8,51 (с, 1H)
67[B]	 метил-8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM : 6-бром-8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 43)	60 мг, выход 64,3%, в виде желтого твердого вещества ЖХМС m/z = 291,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,83-1,87 (м, 2H), 2,05-2,10 (м, 2H), 3,05-3,07 (м, 1H), 3,54-3,59 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 4,05-4,10 (м, 5H), 6,98 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 8,52 (с, 1H)
68[B]	 метил-8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат SM : 6-бром-8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин (Метод получения 44)	200 мг, выход 89,3%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 292,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР: (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,78-1,81 (м, 2H), 1,83-1,87 (м, 2H), 3,02-3,06 (м, 1H), 3,57-3,62 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 4,02-4,20 (м, 2H), 4,19 (с, 3H), 7,85 (с, 1H), 8,87 (с, 1H)
69[B]		110 мг, выход 66,0%, в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z = 262,1 $[M+H]^+$

	метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат SM : 6-бром-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин (Метод получения 46)	
70	 Метил-2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат SM : 2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-бромимидазо[1,2-a]пиразин (Метод получения 47)	70,0 мг, выход 75,6%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 259,9 $[M+H]^+$
71[B]	 метил-8-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат SM: 6-бром-8-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиразин (Метод получения 48)	Желтое твердое вещество, 60 мг, 91,9% ЖХМС m/z = 292,3 $[M+H]^+$

A- неочищенный продукт очищали преп-ТСХ, элюируя ДХМ/MeOH (91/9)

B- использовали 0,1 экв. $Pd(dppf)Cl_2$

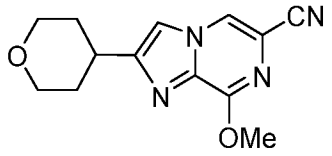
Метод получения 72: Метил-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



Смесь 6-бром-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (Метод получения 45, 54,5 г, 175 ммоль), TEA (21,3 г, 210 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$. ДХМ (1,43 г, 1,75 ммоль) в MeOH (700 мл) встряхивали под давлением 40 бар CO при 130 °C в течение 16 ч. Охлажденную смесь фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал переносили в воду (250 мл) и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали в вакууме. Остатокрастирали с минимальным объемом EtOAc, фильтровали и сушили с получением метил-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата, 22,5 г, выход 44,3%, в виде

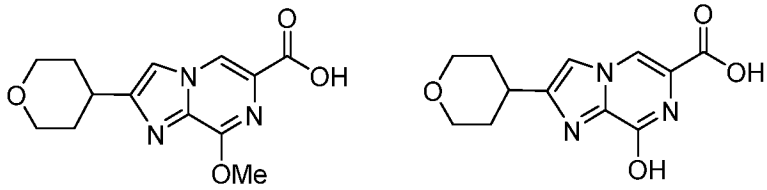
розового твердого вещества. Дополнительный продукт получали выпариванием фильтрата, 14 г. Выход 27,6%. ЖХМС m/z = 291,0 $[M+H]^+$

Метод получения 73: 8-Метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил



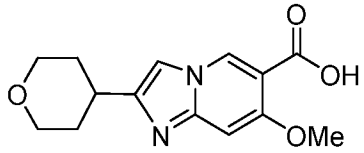
Смесь 6-бром-8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразина (Метод получения 44, 866 мг, 2,77 ммоль), $Zn(CN)_2$ (652 мг, 5,55 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (320 мг, 0,277 ммоль) в ДМФА (7,0 мл) продували N_2 в течение 5 мин, реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 120 °C в течение 16 ч. Охлажденную реакционную смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором и слои разделяли. Водный раствор экстрагировали EtOAc (3x15 мл), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя автоматическую систему очистки Isco, элюируя EtOAc/гептаном (от 0/100 до 100/0), с получением 8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрила, 430 мг, выход 59,8%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 259,1 $[M+H]^+$

Метод получения 74 A и 74 B: 8-Метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота и 8-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота



Смесь 8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрила (Метод получения 73, 430 мг, 1,66 ммоль) и NaOH (332 мг, 8,30 ммоль) в MeOH (5,0 мл) и воде (6,0 мл) перемешивали в герметично закрытом сосуде при 100 °C в течение 12 ч. pH охлажденной реакционной смеси приводили до 2 водным раствором HCl (10 M), и полученную смесь фильтровали. Отфильтрованное твердое вещество сушили с получением смеси 8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты и 8-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты, 246 мг в виде светло желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 264,1 $[M+H]^+$, 278,1 $[M+H]^+$

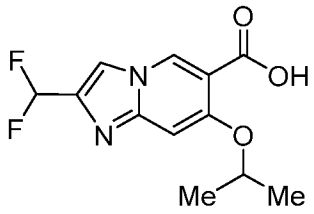
Метод получения 75: 7-Метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



Раствор NaOH (8,4 г, 210 ммоль) в воде (30 мл) добавляли к раствору метил-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 72, 30,5 г, 105 ммоль) в MeOH (350 мл), и реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Охлажденную

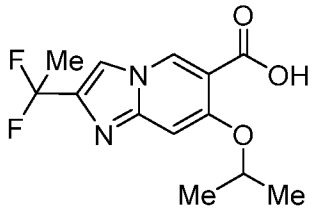
реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток переносили в воду (250 мл) и экстрагировали MTBE (2 × 20 мл). Водный раствор подкисляли 10 N HCl (~ 10,5 мл) до pH 5, затем концентрировали в вакууме до объема прибл. 70 мл и охлаждали до 5 °C. Полученное твердое вещество отфильтровали, промывали холодной водой (3 x 30 мл) и сушили с получением 7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты, 16,8 г, выход 57,8%, в виде серого твердого вещества. ЖХМС m/z = 277,2 $[M+H]^+$

Метод получения 76: 2-(Дифторметил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



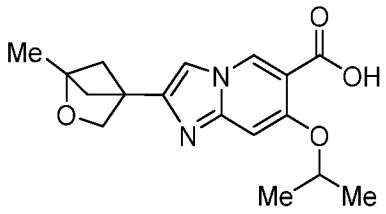
Смесь метил-2-(дифторметил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 56, 1,20 г, 4,22 ммоль) и K_2CO_3 (1,46 г, 10,6 ммоль) в H_2O (10,0 мл) и MeOH (3,0 мл) перемешивали при комн. темп. 24 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток растворяли в H_2O (15 мл) и подкисляли, используя HCl до pH 4-5. Полученный осадок отфильтровали, промывали водой и сушили на воздухе с получением 2-(дифторметил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества, 1,00 г, выход 87,7%. ЖХМС m/z = 271,2 $[M+H]^+$

Метод получения 77: 2-(1,1-Дифторэтил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



получали в виде белого твердого вещества, 700 мг, выход 61,5%, из метил-2-(1,1-дифторэтил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 57), следуя методике, описанной в методе получения 76. ЖХМС m/z = 285,2 $[M+H]^+$

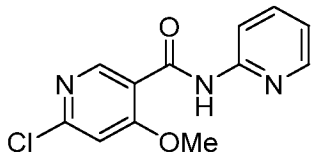
Метод получения 78: 7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



Раствор метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 60, 160,5 мг, 0,486 ммоль) и NaOH (25,2 мг, 0,632 ммоль) в H_2O (2 мл) и MeOH (3 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 24 ч. Добавляли HCl (10 M, 63,15 мкл), и смесь выпаривали при пониженном давлении с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-

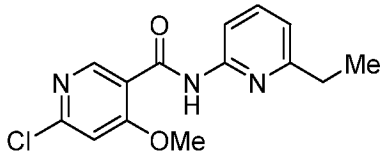
4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты, содержащей NaCl, в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 317,2 $[M+H]^+$

Метод получения 79: 6-Хлор-4-метокси-N-(пиридин-2-ил)никотинамид



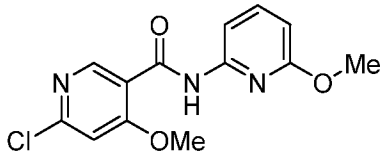
К смеси 6-хлор-4-метоксипиридин-3-карбоновой кислоты (2,0 г, 10,66 ммоль), пиридин-2-амина (1,0 г, 10,66 ммоль) и DIPEA (6,89 г, 53,30 ммоль) в EtOAc (30,0 мл) добавляли T3P® (20,35 г, 32,0 ммоль, 50% раствор в EtOAc), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 18 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O, и слои разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат выпаривали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя автоматическую систему очистки ISCO, элюируя EtOAc/гептаном (от 0/100 до 100/0) с получением 6-хлор-4-метокси-N-(пиридин-2-ил)никотинамида, 1,10 г, выход 39,1%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 264,0 $[M+H]^+$

Метод получения 80: 6-Хлор-N-(6-этилпиридин-2-ил)-4-метоксиникотинамид



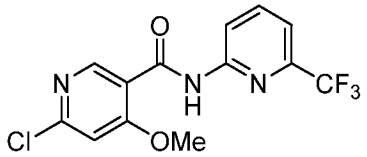
получали в виде желтого твердого вещества, 1,91 г, выход 93,5%, из 6-хлор-4-метоксиникотиновой кислоты и 6-этилпиридин-2-амина, следуя методике, описанной в методе получения 79. ЖХМС m/z = 292,0 $[M+H]^+$

Метод получения 81: 6-Хлор-4-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)никотинамид



получали в виде желтого твердого вещества, 1,20 г, выход 58,4%, из 6-хлор-4-метоксиникотиновой кислоты и 6-метоксипиридин-2-амина, следуя методике, описанной в методе получения 79. ЖХМС m/z = 294,0 $[M+H]^+$

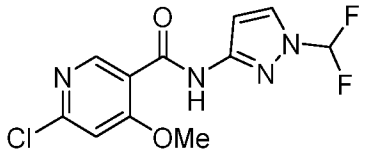
Метод получения 82: 6-Хлор-4-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)никотинамид



Одну каплю ДМФА добавляли к раствору 6-хлор-4-метокси-пиридин-3-карбоновой кислоты (375 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (6 мл), и раствор охлаждали до 0 °C. $(COCl)_2$ (170 мкл, 2,0 ммоль) медленно добавляли. и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. TEA (416 мкл, 3,0 ммоль) и 6-(трифторметил)пиридин-2-

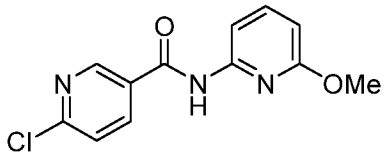
амин (324 мг, 2,0 ммоль) добавляли при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. Раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему очистки Isco, элюируя EtOAc/гептаном (от 0/100 до 100/0) с получением 6-хлор-4-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)никотинамида (493,0 мг, выход 74,3%).ЖХМС m/z = 332,0 $[M+H]^+$

Метод получения 83: 6-Хлор-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-4-метоксиникотинамид



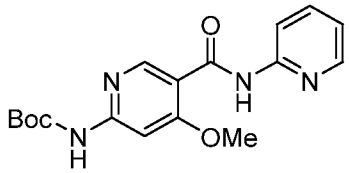
получали в виде светло-желтого твердого вещества, 190 мг, выход 31,3%, из 6-хлор-4-метоксиникотиновой кислоты и 1-(дифторметил)пиразол-3-амина, следуя методике, описанной в методе получения 82. ЖХМС /z = 303,0 $[M+H]^+$

Метод получения 84: 6-Хлор-N-(6-метоксипиридин-2-ил)никотинамид



HATU (838,7 мг, 2,20 ммоль) добавляли к смеси 6-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (315 мг, 2,0 ммоль), 6-метоксипиридин-2-амина (248,3 мг, 2,0 ммоль) и DIPEA (1,05 мл, 6,0 ммоль) в ДМФА (4,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 18 ч. Смесь разделяли между EtOAc и водой, и слои разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали автоматической системой очистки Isco, элюируя EtOAc/гептанами (от 40/60 до 0100/0) с получением 6-хлор-N-(6-метоксипиридин-2-ил)никотинамида, 318 мг, выход 60,2% в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 264,0 $[M+H]^+$

Метод получения 85: трет-Бутил-(4-метокси-5-(пиридин-2-илкарбамоил)пиридин-2-ил)карбамат

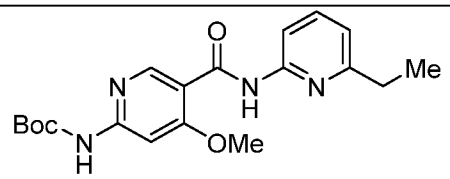
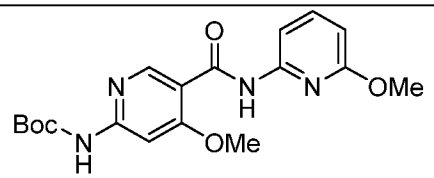
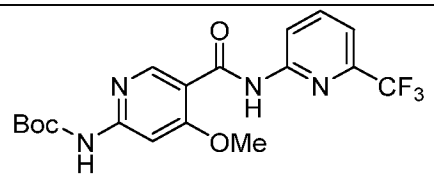
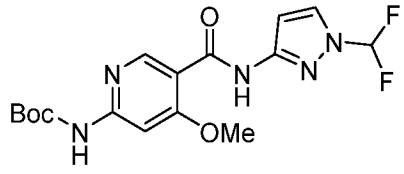
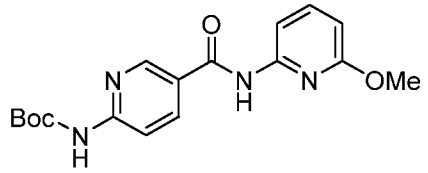


Сосуд, содержащий смесь 6-хлор-4-метокси-N-(пиридин-2-ил)никотинамида (Метод получения 79, 320,0 мг, 1,21 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (27,2 мг, 0,12 ммоль), Xantphos (140,0 мг, 0,24 ммоль), Cs_2CO_3 (788,5 мг, 2,42 ммоль) и трет-бутил-карбамата (708,8 мг, 6,05 ммоль) продували N_2 и закрывали винтовой пробкой с резиновой перегородкой. Добавляли диоксан (6,00 мл), сосуд герметично закрывали, и реакционную смесь нагревали при 100 °C в течение 18 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Celite®, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с использованием системы Isco, элюируя EtOAc/Гептаном (от 0/100 до 100/0) с получением трет-бутил-(4-метокси-5-(пиридин-2-

илкарбамоил)пиридин-2-ил)карбамата, 100 мг, выход 24,0%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 367,2 $[M+H]^+$

Методы получения 86–90

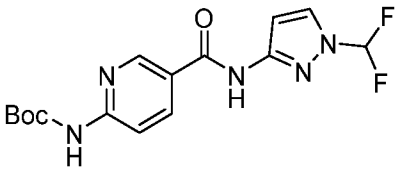
Следующие соединения получали из подходящего хлорида и трет-бутилкарбамата, следуя методике, описанной в методе получения 85.

№ получения	Структура и наименование	Исходный материал Выход и данные
86	 трет-бутил (5-((6-этилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метоксипиридин-2-ил)карбамат	6-хлор-N-(6-этилпиридин-2-ил)-4-метоксиникотинамид (Метод получения 80) Белое твердое вещество, 160 мг, выход 12,5% ЖХМС m/z = 373,2 $[M+H]^+$
87	 трет-бутил-(4-метокси-5-((6-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамат	6-хлор-4-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)никотинамид (Метод получения 81) белое твердое вещество, 703,9 мг, выход 46% ЖХМС m/z = 397,3 $[M+Na]^+$
88[A]	 трет-бутил-(4-метокси-5-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамат	6-хлор-4-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)никотинамид (Метод получения 82) светло-желтое твердое вещество. ЖХМС m/z = 357,1 $[M-Bu]^+$
89	 трет-бутил-(5-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-4-метоксипиридин-2-ил)карбамат	SM : 6-хлор-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-4-метоксиникотинамид (Метод получения 83)
90[A]		6-хлор-N-(6-метоксипиридин-2-ил)никотинамид (Метод получения 84) Светло-желтое твердое вещество, 61 мг, выход 46,8% ЖХМС m/z = 289,0 $[M-Bu]^+$

	трет-бутил (5-((6-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамат	

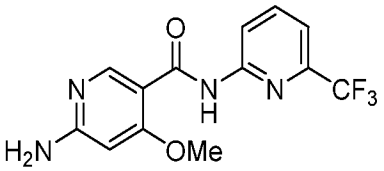
A- Использовали 0,2 экв. $Pd(OAc)_2$ и 0,4 экв. Xantphos

Метод получения 91: трет-Бутил-(5-((1-дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамат



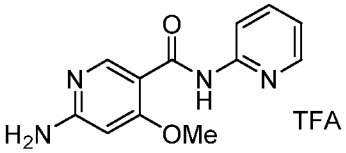
HATU (838,7 мг, 2,20 ммоль) добавляли к смеси 1-(дифторметил)пиразол-3-амина гидрохлорида (339 мг, 2,0 ммоль), 6-(трет-бутоксикарбониламино)пиридин-3-карбоновой кислоты (476,5 мг, 2,0 ммоль) и DIPEA (1,05 мл, 6,0 ммоль) в ДМФА (5,0 мл), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. Смесь разделяли между EtOAc и водой, и слои разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя автоматическую систему очистки Isco, элюируя EtOAc/гептанами (от 40/60 до 100/0) с получением трет-бутил-(5-((1-дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамата, (375,0 мг, выход 53,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 298,0 $[M-Bu]^+$

Метод получения 92: 6-Амино-4-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)никотинамид



ТФУ (371 мкл, 4,85 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(4-метокси-5-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамата (Метод получения 88, 200 мг, 0,485 ммоль) в ДХМ (4 мл), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и неочищенный материал очищали ионообменной колонкой SCX, элюируя MeOH/2N NH_3 в MeOH, с получением 6-амино-4-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)никотинамида (71,4 мг, выход 47,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 313,0 $[M+H]^+$

Метод получения 93: 6-Амино-4-метокси-N-(пиридин-2-ил)никотинамида трифторацетат

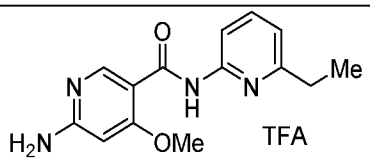
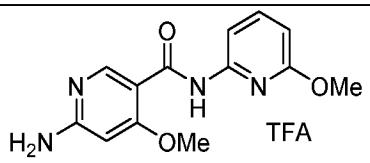
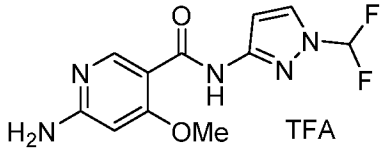
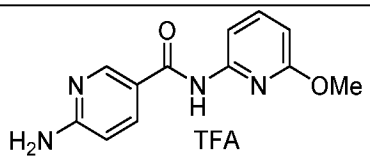
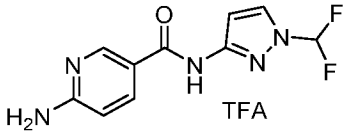


ТФУ (636 мкл, 8,32 ммоль) добавляли по каплям к раствору трет-бутил (4-метокси-5-(пиридин-2-илкарбамоил)пиридин-2-ил)карбамата (Метод получения 85, 286 мг, 0,83 ммоль) в ДХМ (2,0 мл), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 30 мин. Смесь выпаривали при пониженном давлении с

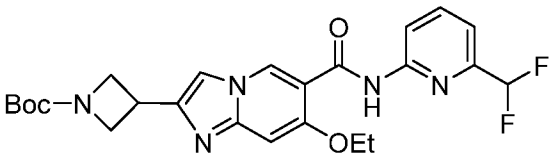
получением 6-амино-4-метокси-N-(пиридин-2-ил)никотинамида трифторацетата, 629,0 мг, выход 92,9%. ЖХМС m/z = 245,1 $[M+H]^+$

Методы получения 94–98

Следующие соединения получали из соответствующего защищенного амина, согласно методике, описанной в методе получения 93.

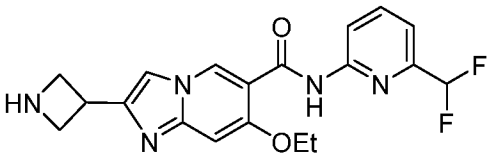
№ получения	Структура и наименование	Исходный материал Выход и данные
94	 6-амино-N-(6-этилпиридин-2-ил)-4-метоксиникотинамида трифторацетат	400 мг, выход 97,8% SM: трет-бутил-(5-((6-этилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метоксипиридин-2-ил)карбамат (Метод получения 86) ЖХМС m/z = 273,1 $[M+H]^+$
95	 6-амино-4-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)никотинамида трифторацетат	719 мг, выход 98,5% SM: трет-бутил-(4-метокси-5-((6-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамат (Метод получения 87) ЖХМС m/z = 297,0 $[M+Na]^+$
96	 6-амино-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-4-метоксиникотинамида трифторацетат	SM: трет-бутил-(5-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-4-метоксипиридин-2-ил)карбамат (Метод получения 89)
97	 6-амино-N-(6-метоксипиридин-2-ил)никотинамида трифторацетат	Белое твердое вещество, 45,5 мг, выход 35,3%, SM: трет-бутил-(5-((6-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамат (Метод получения 90) ЖХМС m/z = 244,1 $[M+H]^+$
98	 6-амино-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)никотинамида трифторацетат	SM: трет-бутил-(5-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамат (Метод получения 91)

Метод получения 99: трет-Бутил-3-(6-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат



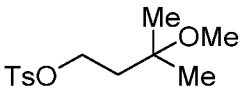
К раствору метил-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-7-этоксиимидазоло[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 52, 40 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (1 мл) и воде (1 мл) добавляли NaOH (8,5 мг, 0,21 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 15 °C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме для удаления MeOH, и добавляли водный $KHSO_4$ для нейтрализации раствора. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. К раствору данного соединения (30 мг, 0,08 ммоль), 6-(дифторметил)пиридин-2-амина (24 мг, 0,17 ммоль) в пиридине (1 мл), добавляли T3P® (1 мл, 50% масс./масс. в EtOAc), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп.14 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали преп-ТСХ, элюируя ДХМ/MeOH (95/5), с получением трет-бутил-3-(6-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата, 93,3% в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 488,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,47 (с, 9H), 1,70-1,74 (м, 3H), 3,85-3,95 (м, 1H), 4,12-4,19 (м, 2H), 4,31-4,37 (м, 4H), 6,37-6,65 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,40-7,44 (м, 2H), 7,88-7,93 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 9,02 (с, 1H), 10,60 (с, 1H)

Метод получения 100: 2-(Азетидин-3-ил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



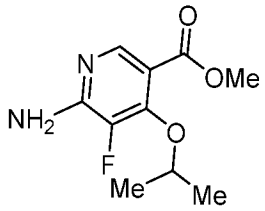
К раствору трет-бутил 3-(6-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (Метод получения 99, 40 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли водой (10 мл), нейтрализовали, используя водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 2-(азетидин-3-ил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида 30 мг, выход 85%, в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,73 (т, 3H), 4,20-4,22 (м, 5H), 4,34-4,39 (м, 2H), 6,40-6,63 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,41-7,46 (м, 2H), 7,89-7,93 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 9,02 (с, 1H), 10,60 (с, 1H).

Метод получения 101: 3-Метокси-3-метилбутил-4-метилбензолсульфонат



TEA (513 мг, 5,07 ммоль) и п-TsCl (483 мг, 2,54 ммоль) добавляли к раствору 3-метокси-3-метил-1-бутанола (200 мг, 1,69 ммоль) в ДХМ (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при 15 °C в течение 14 ч. Реакционную смесь промывали $NaHCO_3$ (15 мл x 2), экстрагировали ДХМ (30 мл x 2), и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему Combiflash®, элюируя PE/EtOAc (75/25), с получением 3-метокси-3-метилбутил 4-метилбензолсульфоната (320 мг, выход 66,0%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,14 (с, 6H), 1,88 (т, 2H), 2,46 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 4,14 (т, 2H), 7,36 (д, 2H), 7,80 (д, 2H).

Метод получения 102: Метил-6-амино-5-фтор-4-изопропоксиникотинат

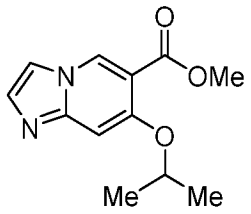


1-Хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октана бис(тетрафторборат) (2,53 г, 7,14 ммоль) добавляли к раствору метил-6-амино-4-изопропоксиникотината (500 мг, 2,38 ммоль) в $CHCl_3$ (12 мл) и воде (12 мл). и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Слои разделяли, органическую фазу сушили, концентрировали в вакууме, и очищали колоночной хроматографией с получением метил-6-амино-5-фтор-4-изопропоксиникотината (118 мг, выход 21,7%). ЖХМС м/z = 229,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,37 (дд, 6H) 3,85 (с, 3H) 4,71 (тд, 1H) 5,26 (шир. с, 2H) 8,39 (с, 1H)

Метод получения 103: 5-Бром-4-изопропоксипиримидин-2-амин

Смесь 4-изопропоксипиримидин-2-амина (5,90 г, 38,5 ммоль) и NBS (6,86 г, 38,5 ммоль) в $CHCl_3$ (257 мл) перемешивали при комн. темп. 18 ч. Смесь промывали водн. раствором $NaHCO_3$, и органический слой выпаривали при пониженном давлении с получением 5-бром-4-изопропоксипиримидин-2-амина. ЖХМС м/z = 232,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,35 (д, 6H), 5,39 (дк, 1H), 8,00 (с, 1H).

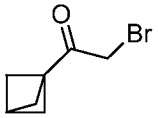
Метод получения 104: Метил-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



Раствор метил-6-амино-4-изопропоксиникотинамида (Метод получения 2, 100 мг, 0,475 ммоль) в MeCN (3 мл) обрабатывали 2-хлорацетальдегидом (157 мкл, 1,24 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Охлажденную смесь подкисляли, используя 4 N HCl в диоксане (0,1 мл), затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в MeOH/H_2O и

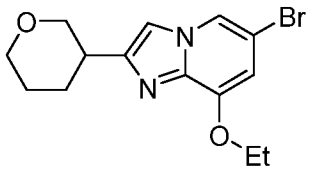
очищали ВЭЖХ, используя колонку Hypersep™ SCX, элюируя 2N NH_3/MeOH с получением метил-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата. ЖХМС m/z = 235,0 $[M+H]^+$

Метод получения 105: 2-Бром-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этан-1-он



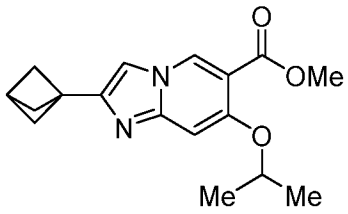
получали из бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты, следуя методике, описанной в методе получения 38.

Метод получения 106: 6-Бром-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин



Смесь 5-бром-3-этоксипиридин-2-амина (1,0 г, 4,61 ммоль), 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этан-1-она (954,5 мг, 4,61 ммоль) и $NaHCO_3$ (1,16 г, 13,8 ммоль) в MeCN (9,2 мл) перемешивали при 80 °C в течение 18 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc/Гептанами (от 0/100 до 30/70) с получением 6-бром-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридина. ЖХМС m/z = 324,9 $[M+H]^+$

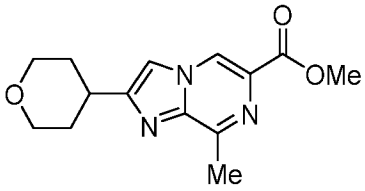
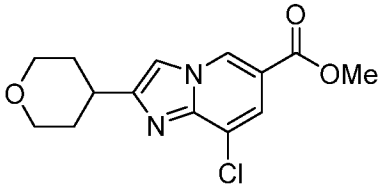
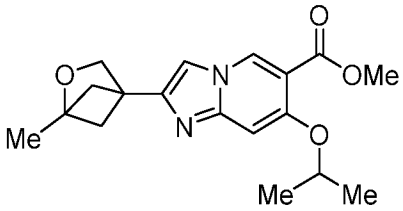
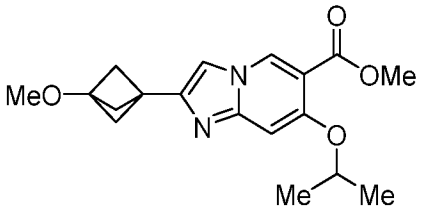
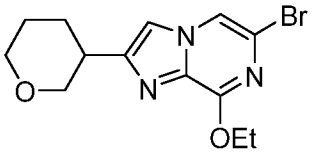
Метод получения 107: Метил-2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат

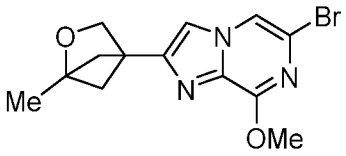
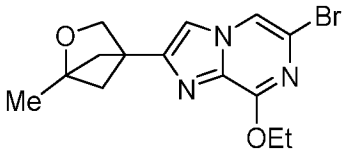


К метил-6-амино-4-изопропоксиникотинамиду (Метод получения 2, 111 мг, 0,529 ммоль), 2-бром-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этан-1-ону (Метод получения 105, 100 мг, 0,529 ммоль) и $NaHCO_3$ (222 мг, 2,64 ммоль) добавляли MeCN/толуол (об./об. 1/1), (4 мл) при 100 °C. Сосуд герметично закрывали и нагревали при 100 °C в течение 18 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле используя автоматическую систему Isco, элюируя EtOAc/гептанами (от 0/100 до 100/0), с получением метил-2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата, (89,0 мг, выход 56,0%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС m/z = 301,2 $[M+H]^+$.

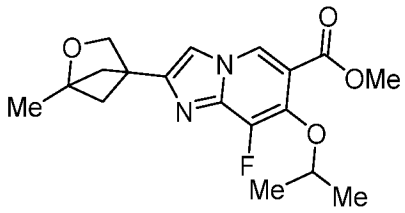
Методы получения 108–114

Соединения в следующей таблице получали из амина и бромметилкетона, следуя методике, описанной в методе получения 107.

Метод получения №	Структура и наименование	Выход/Исходные материалы/Данные
108	 Метил-8-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат	300 мг, 52% из метил-5-амино-6-метилпиразин-2-карбоксилата и 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-она ЖХМС m/z = 276,2 $[M+H]^+$.
109	 метил-8-хлор-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат	280 мг, 50% из метил-6-амино-5-хлорникотината и 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-она ЖХМС m/z = 295,1 $[M+H]^+$
110	 Метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат	1,43 г, выход 79,0%, из 6-амино-4-изопропоксиникотинамида (Метод получения 2) и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 36) ЖХМС m/z = 331,1 $[M+H]^+$
111	 Метил-7-изопропокси-2-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат	131,7 мг, выход 49,2%, из 6-амино-4-изопропоксиникотинамида (Метод получения 2) и 2-бром-1-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этан-1-она (Метод получения 38) ЖХМС m/z = 331,2 $[M+H]^+$
112	 6-бром-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин	1,4 г, 93,5% в виде светло-желтого твердого вещества из 5-бром-3-этоксипиразин-2-амина и 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этан-1-она ЖХМС m/z = 326,0 $[M+H]^+$

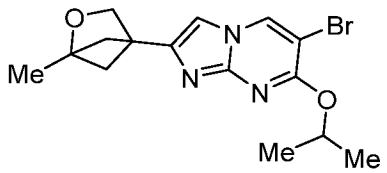
113	 6-бром-8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин	230 мг, выход 56,3% в виде коричневого масла из 5-Бром-3-метоксипиразин-2-амина и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 36) ЖХМС m/z = 326,0 $[M+H]^+$
114	 6-бром-8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин	283,4 мг, выход 91,4%, из 5-бром-3-этоксипиразин-2-амина и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-они (Метод получения 36) ЖХМС m/z = 340,0 $[M+H]^+$

Метод получения 115: Метил-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



Смесь метил-6-амино-5-фтор-4-изопропоксиникотината (Метод получения 102, 140 мг, 0,613 ммоль), 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 36, 134 мг, 0,613 ммоль) и $NaHCO_3$ (155 мг, 1,84 ммоль) в EtOH (1,5 мл) нагревали при 80 °C в течение 18 ч. Охлажденную смесь наносили в сухом виде на силикагель и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (100 мг, выход 46,8%). ЖХМС m/z = 349,0 $[M+H]^+$

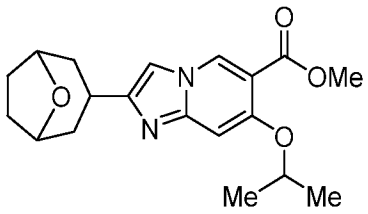
Метод получения 116: 6-Бром-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин



К раствору 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 36, 25,6 г, 117 ммоль) в толуоле (140 мл) и MeCN (140 мл) добавляли 5-бром-4-изопропоксипиримидин-2-амин (27,1 г, 117 ммоль) и $NaHCO_3$ (29,4 г, 350 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 95 °C (внешняя) в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Celite®, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гептан/EtOAc от 100/0 до 20/80) с получением 6-бром-7-

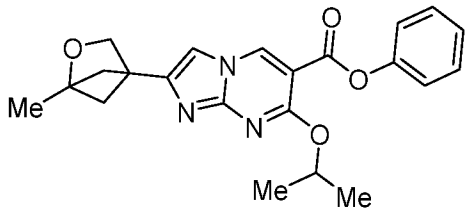
изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидина в виде оранжевого твердого вещества (19,7 г, 48%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,44 (д, 6H) 1,53 (с, 3H) 1,93 (дд, 2H) 2,07 (с, 2H) 4,05 (с, 2H), 5,40 - 5,58 (м, 1H), 7,10 (с, 1H) 8,35 (с, 1H)

Метод получения 117: Метил-2-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



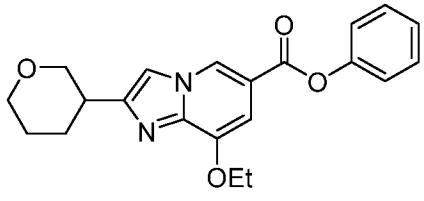
Суспензию метил-6-амино-4-изопропоксиникотината (Метод получения 2, 800 мг, 3,81 ммоль), 1-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-хлорэтан-1-она (Метод получения 30, 1,08 г, 5,72 ммоль) и $NaHCO_3$ (320 мг, 3,81 ммоль) в MeOH (40 мл) нагревали при 80 °C в закрытом крышкой сосуде в течение 86 ч. Охлажденную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали ВЭЖХ с получением метил-2-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата, 185 мг, выход 14,1%. ЖХМС m/z = 345,4 $[M+H]^+$

Метод получения 118: Фенил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилат



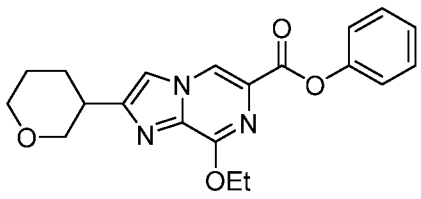
TEA (22,0 мл, 0,16 моль) добавляли к смеси 6-бром-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидина (Метод получения 116, 20,4 г, 57,9 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (1,30 г, 5,79 ммоль), Xantphos (4,00 г, 6,91 ммоль) и фенилформиата (18,0 г, 0,15 моль) в MeCN (120 мл) при комн. темп., и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Охлажденную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH от 100/0 до 95/5) с получением фенил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата в виде коричневого масла (20,0 г, выход 88%). ЖХМС m/z = 394,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,46 (д, 6H), 1,54 (с, 3H), 1,96 (дд, 2H), 2,07-2,17 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 5,63-5,65 (м, 1H), 7,18-7,51 (м, 6H), 9,04 (с, 1H)

Метод получения 119: Фенил-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



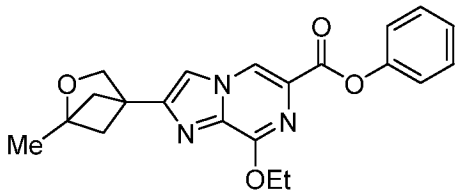
Добавляли фенилформиат (269 мг, 2,20 ммоль) с последующим добавлением XantPhos-Pd-G3 (56,8 мг, 0,055 ммоль) к раствору 6-бром-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (Метод получения 106, 358 мг, 1,10 ммоль) в MeCN (2,8 мл). Добавляли TEA (223 мг, 2,20 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80 °C в течение 2 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, фазы разделяли, и органический слой промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc/гептанами (от 0/100 до 100/0), с получением фенил-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата. ЖХМС m/z = 367,2 $[M+H]^+$

Метод получения 120: Фенил-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат



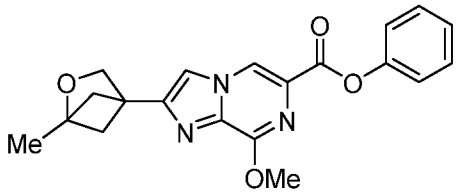
TEA (1,49 мл, 10,7 ммоль) добавляли к смеси 6-бром-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразина (Метод получения 112, 1,40 г, 4,29 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (28,9 мг, 0,129 ммоль), Xantphos (149 мг, 0,257 ммоль) и фенилформиата (1,31 г, 10,7 ммоль) в MeCN (12 мл) при комн. темп., и герметично закрытый сосуд нагревали при 80 °C в течение 18 ч в атмосфере N_2.Охлажденную реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюируя (3:1 EtOAc:EtOH)/гептанами (от 0/100 до 50/50) с получением фенил-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилата (482 мг, выход 30,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 368,3 $[M+H]^+$

Метод получения 121: Фенил-8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат



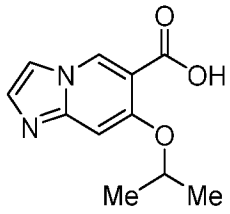
получали в виде светло-желтого твердого вещества, 137 мг, выход 43,1%, из 6-бром-8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразина (Метод получения 114) и фенилформиата, следуя методу, описанному в получении 120. ЖХМС m/z = 380,2 $[M+H]^+$

Метод получения 122: Фенил-8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат



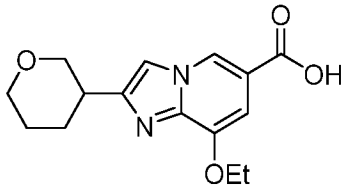
TEA (153 мг, 1,51 ммоль) добавляли к смеси 6-бром-8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразина (Метод получения 113, 196 мг, 0,605 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (9,50 мг, 0,042 ммоль), Xantphos (28,0 мг, 0,048 ммоль) и фенилформиата (184 мг, 1,51 ммоль) в MeCN (2 мл), и реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 5 ч. Охлажденную смесь разделяли между EtOAc и водой и слои разделяли. Органический экстракт концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc/гептанами (от 50/50 до 70/30), с получением фенил-8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, 151 мг. ЖХМС m/z = 366,3 $[M+H]^+$

Метод получения 123: 7-Изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



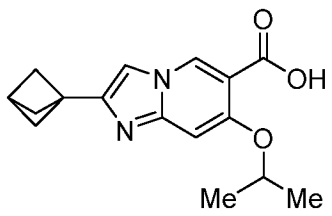
LiOH (54 мг, 2,28 ммоль) добавляли к раствору метил-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 104, 107 мг, 0,457 ммоль) в ТГФ (3 мл), MeOH (0,5 мл) и воде (1,3 мл), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 18 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток подкисляли, используя 4N HCl в диоксане, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали ионообменной хроматографией с использованием колонки SCX, элюируя 2N NH_3/MeOH с получением 7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты. ЖХМС m/z = 221,0 $[M+H]^+$

Метод получения 124: 8-Этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



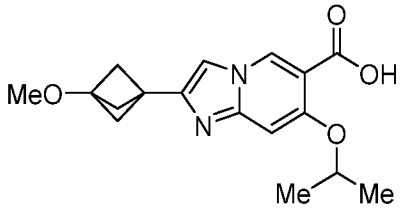
получали из фенил-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 119), следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 123. ЖХМС m/z = 291,0 $[M+H]^+$

Метод получения 125: 2-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



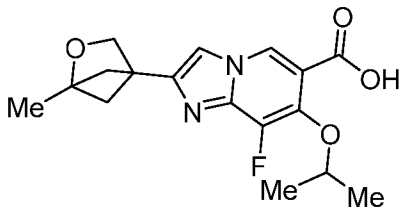
Смесь метил-2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 107, 89 мг, 0,296 ммоль) и NaOH (279 мг, 6,98 ммоль) в MeOH (2 мл) и воде (2 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч в герметично закрытом сосуде. Смесь нейтрализовали, используя 1N водн. HCl, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали преп-ВЭЖХ, элюируя MeCN/0,1% водн. ТФУ (от 10/90 до 70/30) с получением 2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты в виде бесцветного масла. ЖХМС m/z = 287,2 $[M+H]^+$.

Метод получения 126: 7-Изопропокси-2-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



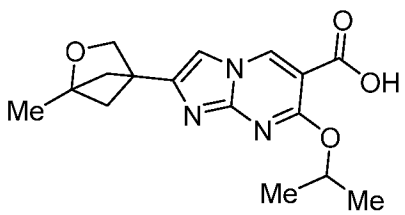
получали в виде бесцветного масла, 112 мг, выход 89% из метил-7-изопропокси-2-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 111), следуя методике, описанной в методе получения 125. ЖХМС m/z = 317,1 $[M+H]^+$

Метод получения 127: 8-Фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



Смесь метил-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 115, 110 мг, 0,280 ммоль) в MeOH (932 мкл), H_2O (932 мкл) и ТГФ (932 мкл) обрабатывали LiOH (20,1 мг, 0,839 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Раствор подкисляли и выпаривали при пониженном давлении с получением 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты. ЖХМС m/z = 335,0 $[M+H]^+$

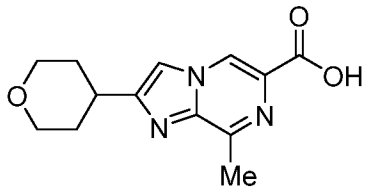
Метод получения 128: 7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота



LiOH.H_2O (2,55 г, 60,8 ммоль) добавляли к раствору фенил 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата (Метод получения 118, 20,0 г, 50,8

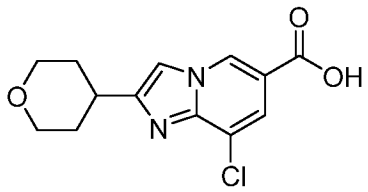
ммоль) в ТГФ (80 мл) и воде (6 мл), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Добавляли 4 М HCl в диоксане (2,0 мл, 65,8 ммоль) , органические растворители удаляли и водный остаток перемешивали с гептанами: Et_2O 1:1 (100 мл), а затем декантировали. Добавляли Et_2O (150 мл) и MeCN (50 мл), суспензию перемешивали в течение 2 ч и фазы разделяли. Полученный осадок фильтровали и промывали Et_2O с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (10,7 г, 57%). ЖХМС m/z = 318,2 $[M+H]^+$

Метод получения 129: 8-Метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота



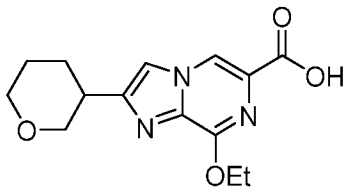
Смесь метил-8-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилата (Метод получения 108, 150 мг, 0,545 ммоль) и $LiOH.H_2O$ (45,7 мг, 1,09 ммоль) в MeOH (0,4 мл), ТГФ (3,3 мл) и воде (0,8 мл) перемешивали при 16 ч при комн. темп. Смесь разбавляли водой, а pH приводили к 2, используя 4 М HCl. Водн. слой экстрагировали EtOAc (3 x), объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 8-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты, 75 мг, выход 52%. ЖХМС m/z = 262,2 $[M+H]^+$

Метод получения 130: 8-Хлор-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



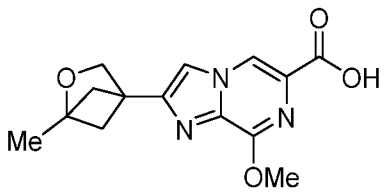
получали, 70 мг, выход 49%, из метил-8-хлор-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 109), следуя методике, описанной в методе получения 129. ЖХМС m/z = 281,1 $[M+H]^+$

Метод получения 131: 8-Этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота



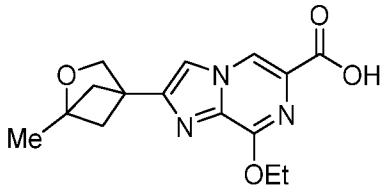
получали в виде желтого масла, с выходом 96%, из фенил-8-этокси-2-тетрагидропиран-3-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилата (Метод получения 120), следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 130. ЖХМС m/z = 292,1 $[M+H]^+$

Метод получения 132: 8-Метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота



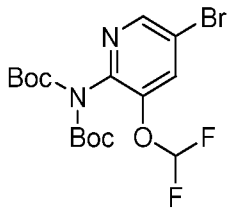
NaOH (1 M, 1 мл) добавляли к раствору фенил-8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилата (Метод получения 122, 148 мг, 0,405 ммоль) в MeOH (2 мл) и ТГФ (2 мл), и реакционную смесь нагревали при 70 °C в течение 2 мин, а затем перемешивали при комн. темп. в течение 1,5 ч. Смесь подкисляли до pH 5, используя 2N HCl, экстрагировали EtOAc (x 3), и объединенные органические экстракты выпаривали при пониженном давлении с получением 8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты, 122 мг, в виде белого порошка. ЖХМС m/z = 290,1 $[M+H]^+$

Метод получения 133: 8-Этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота



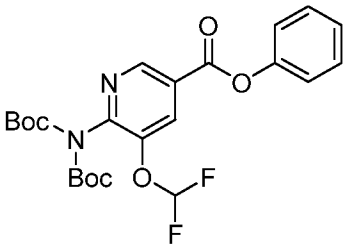
$LiOH.H_2O$ (45,5 мг, 1,08 ммоль) добавляли к раствору фенил 8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилата (Метод получения 121, 137 мг, 0,361 ммоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при 22 °C в течение 16 ч. Смесь нейтрализовали, используя 1M HCl, а затем концентрировали в вакууме. Водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл x 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты, (108 мг, выход 98,5%) в виде бесцветного масла. ЖХМС m/z = 304,1 $[M+H]^+$

Метод получения 134: трет-Бутил-(5-бром-(3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамат



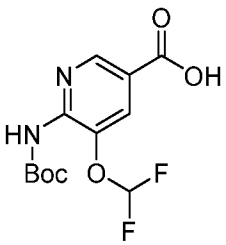
К раствору 5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-амина (3,00 г, 12,6 ммоль) в ДХМ (31 мл) добавляли DMAP (1,53 г, 12,6 ммоль), TEA (37,6 ммоль, 5,2 мл) и Boc_2O (11,5 мл, 50,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 18 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя (3:1 EtOAC/EtOH)/гептанами (от 0/100 до 50/50) с получением трет-бутил-(5-бром-(3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамата (4,2 г, выход 76%). ЖХМС m/z = 284,9 $[M-Boc-tBu+H]^+$.

Метод получения 135: Фенил-6-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(дифторметокси)никотинат



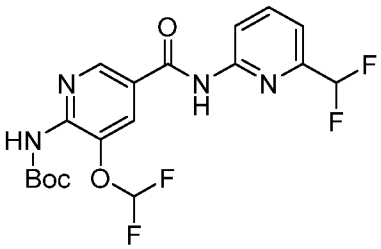
TEA (790 мкл, 5,70 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил-(5-бром-(3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамата (Метод получения 134, 1,0 г, 2,28 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (15 мг, 0,068 ммоль), Xantphos (79,1 мг, 0,137 ммоль) и фенилформиата (621 мкл, 5,70 ммоль) в MeCN (6,5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. Охлажденную смесь выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя (3:1 EtOAC/EtOH)/гептанами (от 0/100 до 50/50) с получением фенил 6-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(дифторметокси)никотината (1,00 г, выход 91%). ЖХМС m/z = 325,2 $[M\text{-Boc-tBu+H}]^+$

Метод получения 136: 6-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-5-(дифторметокси)никотиновую кислоту



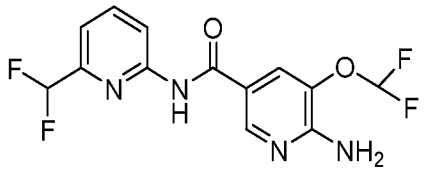
получали с выходом 79% из фенил-6-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(дифторметокси)никотината (Метод получения 135), следуя методике, описанной в методе получения 129. ЖХМС m/z = 249,1 $[M\text{-tBu+H}]^+$

Метод получения 137: трет-Бутил-(3-(дифторметокси)-5-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамат



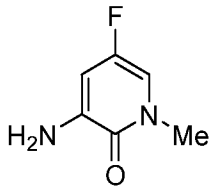
К смеси 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорида (373 мг, 2,07 ммоль) и 6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(дифторметокси)никотиновой кислоты (Метод получения 136, 420 мг, 1,38 ммоль) в пиридине (4,6 мл) добавляли T3P® (50% EtOAc раствор, 4,1 мл, 6,9 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 2 ч. Смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (3 x), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(3-(дифторметокси)-5-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамата. ЖХМС m/z = 375,1 $[M\text{-Boc+H}]^+$

Метод получения 138: 6-Амино-5-(дифторметокси)-*N*-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)никотинамид



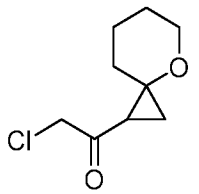
ТФУ (10,5 ммоль, 0,8 мл) добавляли к раствору трет-бутил-(3-(дифторметокси)-5-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамата (Метод получения 137, 451 мг, 1,05 ммоль) в ДХМ (4,2 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разделяли между EtOAc и $NaHCO_3$, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3x), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и выпаривали при пониженном давлении с получением 6-амино-5-(дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)никотинамида (300 мг, выход 86%). ЖХМС m/z = 331,1 $[M+H]^+$

Метод получения 139: 3-Амино-5-фтор-1-метилпиридин-2(1H)-он



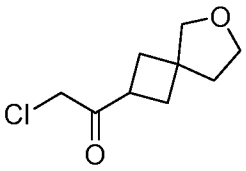
Цинк (2,97 г, 45,5 ммоль) добавляли к смеси 5-фтор-1-метил-3-нитро-пиридин-2-она (559 мг, 3,25 ммоль) и NH_4Cl (2,43 г, 45,47 ммоль) в MeOH (24 мл) и ТГФ (8 мл), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл), фильтровали через Celite®, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Добавляли воду (10 мл), смесь экстрагировали ДХМ (3 x 20мл), и комбинированные экстракты сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 3-амино-5-фтор-1-метилпиридин-2(1H)-она в виде коричневого твердого вещества (436,0 мг, выход 94,4%). ЖХМС m/z = 143,0 $[M+H]^+$

Метод получения 140: 2-Хлор-1-(4-оксаспиро[2,5]октан-1-ил)этан-1-он



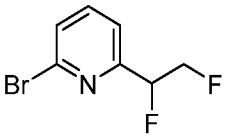
получали из 4-оксаспиро[2,5]октан-1-карбоновой кислоты, следуя методике, описанной в методе получения 6.

Метод получения 141: 2-Хлор-1-(4-оксаспиро[2,5]октан-1-ил)этан-1-он



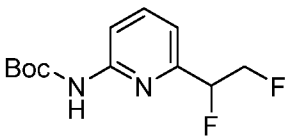
получали из 6-оксаспиро[3,4]октан-2-карбоновой кислоты, следуя методике, описанной в методе получения 6.

Метод получения 142: 2-Бром-6-(1,2-дифторэтил)пиридин



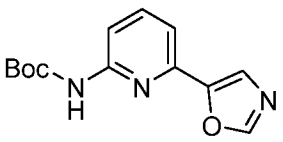
К раствору 1-(6-бромпиридин-2-ил)этан-1,2-диола (1,60 г, 7,39 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли DAST (2,84 г, 12,8 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали при 15-20 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночная хроматографией на силикагеле с использованием системы Combiflash®, элюируя (PE/EtOAc = от 10/1 до 3/1) с получением 2-бром-6-(1,2-дифторэтил)пиридина (500 мг, выход 44%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$) δ: 4,70-5,00 (м, 2H), 5,70-5,80 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,50-7,60 (м, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H).

Метод получения 143: трет-Бутил-(6-(1,2-дифторэтил)пиридин-2-ил)карбамат



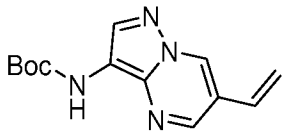
К раствору 2-бром-6-(1,2-дифторэтил)пиридина (Метод получения 142, 50 мг, 0,23 ммоль) и трет-бутилкарбамата (40 мг, 0,34 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (21 мг, 0,023 ммоль), Xantphos (26 мг, 0,045 ммоль) и Cs_2CO_3 (147 мг, 0,450 ммоль), смесь дегазировали N_2, и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc = от 20/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения, 100 мг, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 202,8 $[M\text{-Boc}+H]^+$

Метод получения 144: трет-Бутил-(6-(оксазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамат



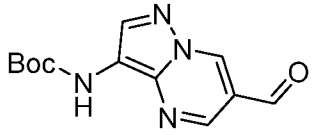
получали в виде желтого твердого вещества, 560 мг, выход 86,9%, из 5-(6-бромпиридин-2-ил)оксазола, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 143. ЖХМС m/z = 205,9 $[M\text{-tBu}+H]^+$

Метод получения 145: трет-Бутил-(6-винилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)карбамат



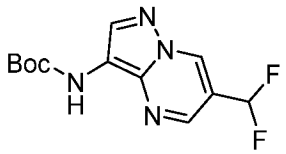
К раствору трет-бутил-(6-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)карбамата (800 мг, 2,55 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (590 мг, 3,83 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (2 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (187 мг, 0,255 ммоль) и K_2CO_3 (1,06 г, 7,66 ммоль), смесь дегазировали N_2 и реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc = от 10/1 до 3/1) с получением трет-бутил-(6-винилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)карбамата (600 мг, выход 90,4%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$) δ: 1,55 (с, 9H), 5,44 (д, 1H), 5,86 (д, 1H), 6,60-6,70 (м, 1H), 6,82 (шир. с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,50-8,60 (м, 1H).

Метод получения 146: трет-Бутил-(6-формилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)карбамат



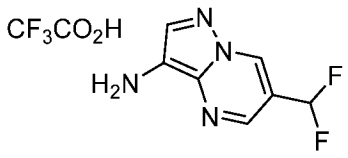
К раствору трет-бутил-(6-винилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)карбамата (Метод получения 145, 200 мг, 0,768 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) добавляли K_2OsO_4 (28 мг, 0,077 ммоль) и $NaIO_4$ (575 мг, 2,69 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 15 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc = от 10/1 до 1/1) с получением трет-бутил-(6-формилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)карбамата (200 мг, выход 99,2%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ: 1,56 (с, 9H), 6,92 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 9,98 (с, 1H).

Метод получения 147: трет-Бутил-(6-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)карбамат



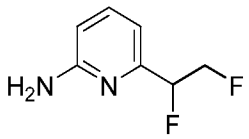
получали в виде желтого твердого вещества, 100 мг, выход 46,1%, из трет-бутил- (6-формилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)карбамата (Метод получения 146), следуя методике, описанной в методе получения 142. ^{1}H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$) δ: 1,56 (с, 9H), 6,70-6,80 (м, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,70-8,80 (м, 2H)

Метод получения 148: 6-(Дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина 2,2,2-трифторацетат



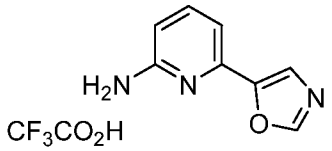
К раствору трет-бутил-(6-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)карбамата (Метод получения 147, 50 мг, 0,176 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 15 °C в течение 1 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением 6-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина 2,2,2-трифторацетата (30 мг, выход 92,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 184,9 $[M+H]^+$

Метод получения 149: 6-(1,2-Дифторэтил)пиридин-2-амин



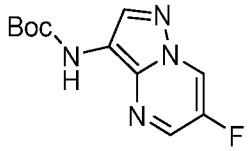
К раствору трет-бутил-(6-(1,2-дифторэтил)пиридин-2-ил)карбамата (Метод получения 143, 100 мг) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (10,0 мг, 0,085 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли насыщенным водн. $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 6-(1,2-дифторэтил)пиридин-2-амина, 20,0 мг в виде желтого масла. ЖХМС m/z = 159,1 $(M+H)^+$

Метод получения 150: 6-(Оксазол-5-ил)пиридин-2-амина 2,2,2-трифторацетат



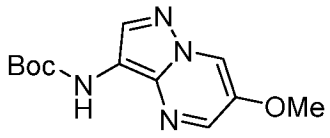
Раствор трет-бутил-(6-(оксазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Метод получения 144, 50 мг, 0,191 ммоль) в ТФУ (1 мл) и ДХМ (2 мл) перемешивали при 25 °C в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc = 3/1) с получением 6-(оксазол-5-ил)пиридин-2-амина 2,2,2-трифторацетата (30 мг, выход 87,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 162,1 $[M+H]^+$

Метод получения 151: трет-Бутил-(6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)карбамат



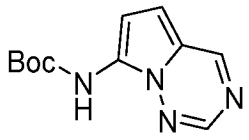
К раствору 6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,442 ммоль) в t-BuOH (5 мл) добавляли DPPA (145,8 мг, 0,530 ммоль) и TEA (89,4 мг, 0,883 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночная хроматографией на силикагеле с использованием системы Combiflash® и элюируя (PE/EtOAc = от 10/1 до 1/1), с получением трет-бутил-(6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)карбамата (30 мг, выход 26,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 252,9 $[M+H]^+$

Метод получения 152: трет-Бутил-(6-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)карбамат



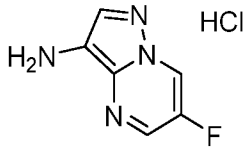
получали в виде коричневого твердого вещества, 150 мг, выход 13,3%, из 6-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты, следуя методике, описанной в методе получения 151. ЖХМС m/z = 208,8 $[M-Boc+H]^+$

Метод получения 153: трет-Бутил-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-илкарбамат



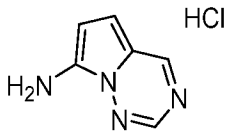
получали в виде белого твердого вещества, из пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоновой кислоты, 120 мг, выход 37,9%, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 151. ЖХМС m/z = 234,9 $[M+H]^+$

Метод получения 154: 6-Фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина гидрохлорид



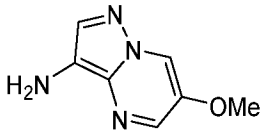
К раствору трет-бутил-(6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)карбамата (Метод получения 151, 30 мг, 0,119 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли HCl/EtOAc (4 M, 2 мл), и раствор перемешивали при 15 °C в течение 1 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением 6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина гидрохлорида в виде желтого твердого вещества (22,0 мг). ЖХМС m/z = 152,9 $[M+H]^+$

Метод получения 155: Пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-амина гидрохлорид



получали в виде желтого твердого вещества, из трет-бутил-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-илкарбамата (Метод получения 153), следуя методике, описанной в методе получения 154. ЖХМС m/z = 135,1 $[M+H]^+$

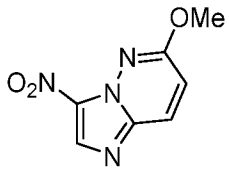
Метод получения 156: 6-Метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин



Раствор трет-бутил-(6-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)карбамата (Метод получения 152, 130 мг, 0,517 ммоль) в EtOAc/HCl (5 мл) перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток нейтрализовали, используя водн. $NaHCO_3$, и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные

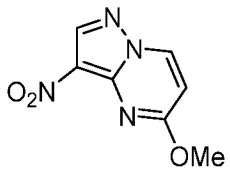
органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (из PE/EtOAc = от 5/1 до 1/1) с получением 6-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина (70 мг, выход 76,1%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z = 165,2 $[M+H]^+$

Метод получения 157: 6-Метокси-3-нитроимидазо[1,2-b]пиридазин



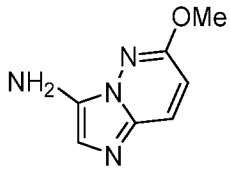
Раствор 6-хлор-3-нитро-имидазо[1,2-b]пиридазина (1,0 г, 5,04 ммоль) в NaOMe (4,37 М в MeOH, 4,61 мл) перемешивали при комн. темп. Раствор разбавляли насыщ. NH_4Cl, экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты выпаривали при пониженном давлении с получением 6-метокси-3-нитроимидазо[1,2-b]пиридазина. ЖХМС m/z = 194,9 $[M+H]^+$

Метод получения 158: 5-Метокси-3-нитропиразоло[1,5-a]пиримидин



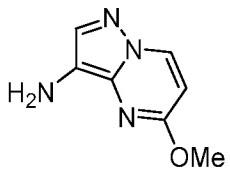
получали из 5-хлор-3-нитро-пиразоло[1,5-a]пиримидина, следуя методике, описанной в методе получения 157. ЖХМС m/z = 194,9 $[M+H]^+$

Метод получения 159: 6-Метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин



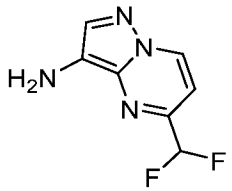
Fe (2,88 г, 51,50 ммоль) и NH_4Cl (2,75 г, 51,50 ммоль) добавляли к раствору 6-метокси-3-нитроимидазо[1,2-b]пиридазина (Метод получения 157, 999,8 мг, 5,15 ммоль) в EtOH (58,52 мл) и H_2O (5,85 мл), и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 4 ч. Охлажденную смесь фильтровали через Celite®, и фильтрат экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением 6-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-амина. ЖХМС m/z = 165,0 $[M+H]^+$

Метод получения 160: 5-Метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин



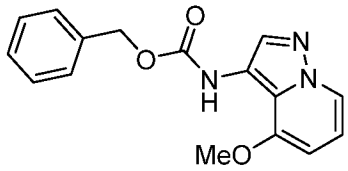
получали из 5-метокси-3-нитропиразоло[1,5-a]пиримидина (Метод получения 158), следуя методике, описанной в методе получения 159. ЖХМС m/z = 165,0 $[M+H]^+$

Метод получения 161: 5-(Дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин



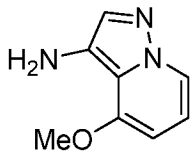
получали из 5-(дифторметил)-3-нитро-пиразоло[1,5-a]пиримидина, следуя методике, описанной в методе получения 159.

Метод получения 162: Бензил-(4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)карбамат



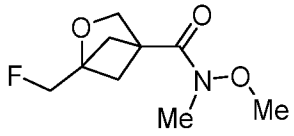
К раствору 4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновой кислоты (500 мг, 2,60 ммоль) в ТГФ (4 мл) и DIPEA (739,2 мг, 5,72 ммоль) в атмосфере N_2, добавляли DPPA (787,1 мг, 2,86 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением 3-изоцианато-4-метокси-пиразоло[1,5-a]пиридина. Раствор 3-изоцианато-4-метокси-пиразоло[1,5-a]пиридина (490 мг, 2,59 ммоль) в бензиловом спирте (232,3 мг, 5,18 ммоль) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водн. $NaHCO_3$ (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc = 1/1) с получением бензил-(4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)карбамата (520 мг, выход 60,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 297,2 $[M+H]^+$

Метод получения 163: 4-Метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-амин



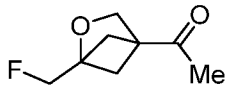
К раствору бензил-(4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)карбамата (Метод получения 162, 520 мг, 1,75 ммоль) в MeOH (3,50 мл) и EtOAc (3,50 мл) добавляли Pd/C (186,1 мг, 1,75 ммоль) при 20 °C в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при 20 °C под давлением 15 фунтов на кв. дюйм H_2 в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-амина (180 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 164,2 $[M+H]^+$

Метод получения 164: 1-(Фторметил)-N-метокси-N-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоксамид



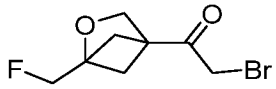
CDI (1,21 г, 7,49 ммоль) добавляли к 4-(фторметил)-3-оксабицикло[2.1.1]гексан- 1-карбоновой кислоте (1,00 г, 6,24 ммоль) в ДХМ (10,4 мл), раствор перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, затем добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (609,1 мг, 6,24 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду, экстрагировали ДХМ, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–100% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах) с получением1-(фторметил)-N-метокси-N-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоксамида (900 мг, выход 71,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 204,1 $[M+H]^+$

Метод получения 165: 1-(1-(Фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он



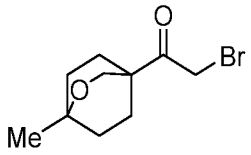
MeLi (1,6 M, 3,46 мл) добавляли к раствору 4-(фторметил)-N-метокси-N-метил-3-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксамида (Метод получения 164, 900 мг, 4,43 ммоль) в ТГФ (8,86 мл) при -78 °C в атмосфере N_2, реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °C, затем оставляли нагреваться до комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили NH_4Cl, экстрагировали EtOAc (3x), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (700 мг, количественный выход) в виде желтого масла.

Метод получения 166: 2-Бром-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он



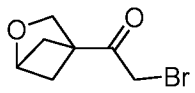
Бромид меди (II) (1,39 г, 6,20 ммоль) добавляли к 1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-ону (Метод получения 165, 700 мг, 4,43 ммоль) в EtOH (12,66 мл), и реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили льдом и разделяли между EtOAc и водой/солевым раствором, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 x), объединенные органические слои промывали $NaHCO_3$, солевым раствором, затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и выпаривали при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (900 мг, выход 85,7%) в виде желтого масла.

Метод получения 167: 2-Бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)этан-1-он



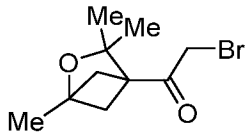
Добавляли ДМФА (несколько капель) с последующим добавлением оксалилдихлорида (5,43 мл, 63 ммоль) по каплям к раствору 1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-карбоновой кислоты (7,15 г, 42 ммоль) в ДХМ (150 мл) в атмосфере Ar, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением 1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-карбонилхлорида. Его растворяли в ДХМ (50 мл), охлаждали до 0 °C, раствор диазометана в эфире (3 экв. В 1 л Et_2O) добавляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Через раствор пропускали струю аргона для удаления избытка диазометана, и раствор выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя (EtOAc:Hex 30:70 %) с получением 3-диазо-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)пропан-1-она, 5,0 г. Данный продукт (5,0 г, 26 ммоль) растворяли в ДХМ (200 мл), раствор охлаждали до 0 °C, добавляли избыток 40% водн. HBr, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Слои разделяли, органический слой промывали насыщ. Раствором Na_2CO_3 и сушили над Na_2SO_4. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)этан-1-она (5,3 г, 83%) в виде коричневого кристаллического порошка.

Метод получения 168: 1-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2-бромэтан-1-он



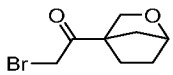
получали в виде желтого твердого вещества, 2,70 г, выход 83%, из 2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты, следуя методике, описанной в методе получения 167.

Метод получения 169: 2-Бром-1-(1,3,3-триметил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он



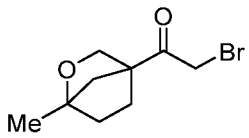
получали в виде желтого кристаллического порошка из 1,3,3-триметил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты, следуя методике, описанной в методе получения 167.

Метод получения 170: 1-(2-Оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2-бромэтан-1-он



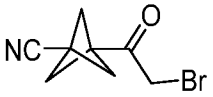
получали в виде желтого масла, 5,2 г, из 2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 167.

Метод получения 171: 2-Бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он



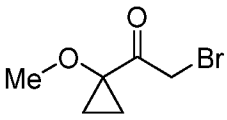
получали в виде желтого масла, 5,0 г, из 1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 167.

Метод получения 172: 3-(2-Бромацетил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил



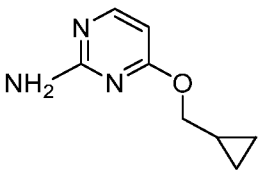
К раствору 1-цианобицикло[1.1.1]пентан-3-карбоновой кислоты (200 мг, 1,46 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли оксалилдихлорид (370,6 мг, 2,92 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток растворяли в смеси MeCN (5 мл) и HBr (738,3 мг, 4,38 ммоль, чистота 48%) и добавляли диазометил(триметил)силан (2 M, 1,10 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч и дополнительно добавляли HBr (738,3 мг, 4,38 ммоль, чистота 48%). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин, затем смесь подщелачивали водным $NaHCO_3$ до pH>7. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (10 мл x 2). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 3-(2-бромацетил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрила (250 мг, выход 72,0%) в виде желтой жидкости. ^{1}НЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,58 (с, 2H), 2,61 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 4,13 (с, 2H).

Метод получения 173: 2-Бром-1-(1-метоксициклопропил)этан-1-он



К раствору 1-метоксициклопропан-1-карбоновой кислоты (1,20 г, 10,34 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли $SOCl_2$ (2,46 г, 20,68 ммоль) и ДМФА (1 капля), реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли MeCN (10 мл), ТГФ (20 мл), раствор охлаждали до 0 °C и добавляли $TMSCHN_2$ (2 M, 10,34 мл). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин, добавляли HBr (3,49 г, 20,68 ммоль, чистота 48%), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(1-метоксициклопропил)этан-1-она (1,0 г, выход 50,1%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,28-1,31 (м, 2H), 1,39-1,41 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 4,34 (с, 2H)

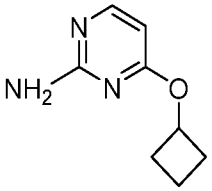
Метод получения 174: 4-(Циклопропилметокси)пиримидин-2-амин



К раствору циклопропанметанола (16,70 г, 231,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли NaH (2,78 г, 69,48 ммоль, чистота 60%) при 0 °C в атмосфере N_2 , и смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. К реакционную смесь добавляли 4-хлорпиримидин-2-амин (3,0 г, 23,16 ммоль), реакционную смесь нагревали до 15 °C и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), концентрировали в вакууме, и остаток экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на

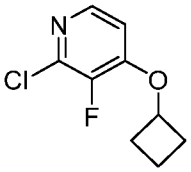
силикагеле (PE: EtOAc=1:1) с получением 4-(циклопропилметокси)пиримидин-2-амина (2,80 г, выход 69,5%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 0,28-0,34 (м, 2H), 0,53-0,65 (м, 2H), 1,18-1,23 (м, 1H), 4,06 (д, 2H), 5,15 (шир. с, 2H), 6,07 (д, 1H), 7,98 (д, 1H)

Метод получения 175: 4-Циклобутоксипиримидин-2-амин



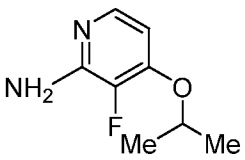
получали в виде белого твердого вещества, 3,83 г, выход 90,11%, из 4-хлорпиримидин-2-амина и циклобутанола, следуя методике, описанной в методе получения 174. ЖХМС m/z = 166,0 $[M+H]^+$

Метод получения 176: 2-Хлор-4-циклобутокси-3-фторпиридин



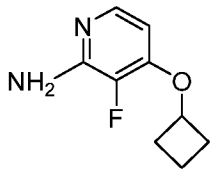
К раствору 2-хлор-4-гидрокси-3-фторпиридина (2,0 г, 13,56 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли K_2CO_3 (5,62 г, 40,68 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Добавляли циклобутанол (2,75 г, 20,34 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюируя PE/EtOAc (3/1) с получением 2-хлор-4-циклобутокси-3-фторпиридина (2,30 г, выход 71,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 202,2 $[M+H]^+$

Метод получения 177: 3-Фтор-4-изопропоксипиридин-2-амин



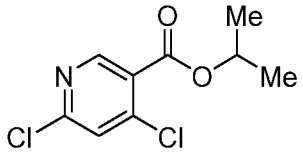
Смесь 2-хлор-3-фтор-4-(пропан-2-илокси)пиридина (3,90 г, 20,57 ммоль), т-бутилкарбамата (3,37 г, 28,8 ммоль), XantPhos-Pd-G3 (975,4 мг, 1,03 ммоль) и Cs_2CO_3 (13,40 г, 41,14 ммоль) дегазировали в толуоле (102,9 мл), и реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение ночи. Охлажденную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc/гептанами (от 0/100 до 100/0), с получением 3-фтор-4-изопропоксипиридин-2-амина. ЖХМС m/z = 171,0 $[M+H]^+$

Метод получения 178: 4-Циклобутокси-3-фторпиридин-2-амин



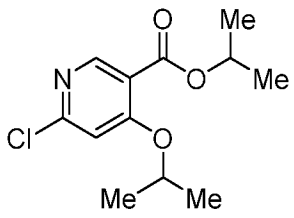
$Pd_2(dba)_3$ (249,8 мг, 0,273 ммоль), Xantphos (315,7 мг, 0,546 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,67 г, 8,18 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-4-циклобутокси-3-фторпиридина (Метод получения 176, 550 мг, 2,73 ммоль) и дифенилметанимина (1,48 г, 8,18 ммоль) в толуоле (20 мл), смесь продували N_2, затем перемешивали при 110 °C в течение 12 ч. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc = 3/1) с получением N-(4-циклобутокси-3-фторпиридин-2-ил)-1,1-дифенилметанимина (880 мг, выход 79,1%) в виде белого твердого вещества. Раствор данного соединения в EtOAc/HCl (4M, 20 мл) перемешивали при 20 °C в течение 16 ч, и смесь концентрировали в вакууме. Остаток нейтрализовали, используя водн. $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (от 5/1 до 1/1), с получением 4-циклобутокси-3-фторпиридин-2-амина (430 мг, выход 83,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 183,0 $[M+H]^+$

Метод получения 179: Изопропил-4,6-дихлорникотинат



К смеси 4,6-дихлорникотиноилхлорида (5,48 г, 26,04 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли TEA (3,95 г, 39,06 ммоль) и пропан-2-ол (2,35 г, 39,06 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3), и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали,фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc=5/1) с получением изопропил-4,6-дихлорникотината (4,70 г, выход 73,2%) в виде желтой жидкости. ЖХМС m/z = 233,9 $[M+H]^+$

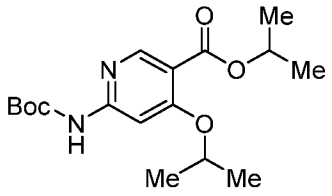
Метод получения 180: Изопропил-6-хлор-4-изопропоксиникотинат



NaH (481,9 мг, 60%, 20,1 ммоль) добавляли к пропан-2-олу (45,82 мл, 602,4 ммоль) при 0 °C, и раствор перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Добавляли раствор изопропил-4,6-дихлорникотината (Метод получения 179, 4,70 г, 20,1 ммоль) в ТГФ (50 мл), и реакционную смесь перемешивали при 10- 15 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали

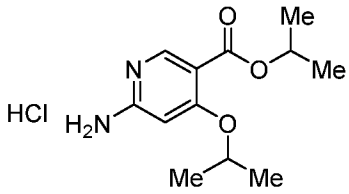
в вакууме, и остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc=3/1) с получением изопропил-6-хлор-4-изопропоксиникотината (3,00 г, выход 52,2%) в виде бесцветного масла. ЖХМС m/z = 257,9 $[M+H]^+$

Метод получения 181: Изопропил-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-изопропоксиникотинат



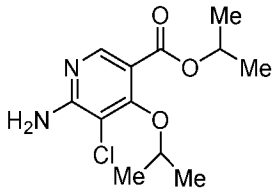
К раствору изопропил-6-хлор-4-изопропоксиникотината (Метод получения 180, 1,50 г, 5,82 ммоль) и трет-бутилкарбамата (818,3 мг, 6,98 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (266,5 мг, 0,291 ммоль), Xantphos (336,8 мг, 0,582 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,79 г, 11,64 ммоль), смесь дегазировали N_2, и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc = от 10/1 до 1/1) с получением изопропил-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-изопропоксиникотината (3,60 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла. ^{1}НЯМР (500 MH_Z, $CDCl_3$) δ: 1,34 (д, 6Н), 1,43 (д, 6Н), 1,55 (с, 9Н), 4,79-4,84 (м, 1Н), 5,21–5,27 (м, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,75 (шир. с, 1Н).

Метод получения 182: Изопропил-6-амино-4-изопропоксиникотината гидрохлорид



К раствору изопропил-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-изопропоксиникотината (Метод получения 181, 3,60 г, 10,64 ммоль) добавляли HCl/EtOAc (20 мл), и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением изопропил-6-амино-4-изопропоксиникотината гидрохлорида (3,0 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла. ^{1}Н ЯМР (500 MH_Z, MeOH-d_4) δ: 1,33 (д, 6Н), 1,43 (д, 6Н), 4,80-4,82 (м, 1Н), 5,14-5,19 (м, 1Н), 6,40 (с, 1Н), 8,28 (с, 1Н).

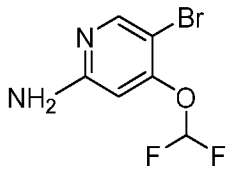
Метод получения 183: Изопропил-6-амино-5-хлор-4-изопропоксиникотинат



К раствору изопропил-6-амино-4-изопропоксиникотината гидрохлорида (Метод получения 182, 500 мг, 2,10 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли NCS (280,4 мг, 2,10 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали Na_2SO_3 водн. (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc = 3/1) с получением

изопропил-6-амино-5-хлор-4-изопропоксиникотината, 240 мг, выход 37,7%, в виде коричневого масла. ЖХМС m/z = 273,1 $[M+H]^+$

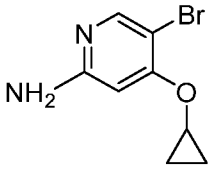
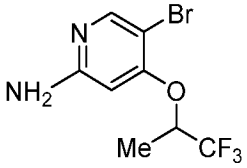
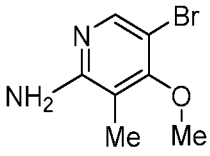
Метод получения 184: 5-Бром-4-(дифторметокси)пиридин-2-амин

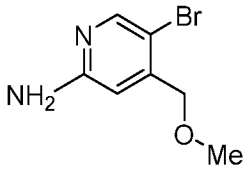
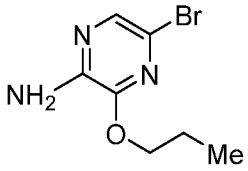
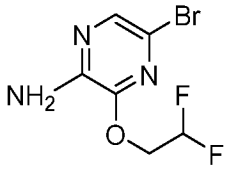
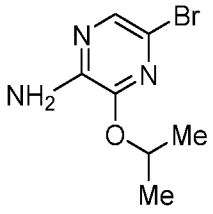
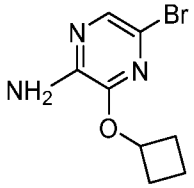


1-Бромпирролидин-2,5-дион (1,11 г, 6,25 ммоль) добавляли к смеси 4-(дифторметокси)пиридин-2-амина (1,00 г, 6,25 ммоль) в MeCN (15,63 мл) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 2 ч. Реакционную смесь гасили водн. насыщ. $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc (3x), объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя гептанами /(3:1 EtOAc:EtOH) (от 100/0 до 50/50), с получением 5-бром-4-(дифторметокси)пиридин-2-амина (1,10 г, выход 73,6%). ЖХМС m/z = 238,9 $[M+H]^+$

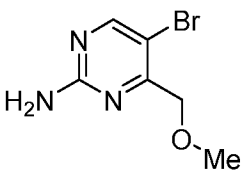
Методы получения 185–192

Соединения, указанные в следующей таблице, получали из подходящих амин (RNH_2) и 1-бромпирролидин-2,5-диона, следуя методике, описанной в методе получения 184.

№ получения	Структура/Наименование/RNH_2/Выход/Данные
185	 5-бром-4-циклопропоксипиридин-2-амин, RNH_2: 4-циклопропоксипиридин-2-амин 900 мг, выход 88,2%. ЖХМС m/z = 229,0 $[M+H]^+$
186	 5-бром-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)пиридин-2-амин RNH_2: 4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)пиридин-2-амин 850 мг, выход 87,7% ЖХМС m/z = 284,9 $[M+H]^+$
187	 5-бром-4-метокси-3-метилпиридин-2-амин, RNH_2: 4-метокси-3-метилпиридин-2-амин 1,26 г, неочищенный. ЖХМС m/z = 217,1 $[M+H]^+$

188	 5-бром-4-(метоксиметил)пиридин-2-амин, RNH_2: 4-(метоксиметил)пиридин-2-амин 1,20 г, выход 76,4%. ЖХМС m/z = 217,0 $[M+H]^+$
189	 5-бром-3-пропоксипиразин-2-амин, RNH_2: 3-пропоксипиразин-2-амин 620,8 мг, выход 40,9% в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС m/z = 232,1, 234,1 $[M+H]^+$
190	 5-бром-3-(2,2-дифторэтокси)пиразин-2-амин, RNH_2: 3-(2,2-дифторэтокси)пиразин-2-амин 1,0 г, выход 68,9%. ЖХМС m/z = 256,0 $[M+H]^+$
191	 5-бром-3-изопропоксипиразин-2-амин, RNH_2: 3-изопропоксипиразин-2-амин 1,40 г, выход 36,9%. ЖХМС m/z = 234,1 $[M+H]^+$
192	 5-бром-3-циклобутоксипиразин-2-амин RNH_2: 3-(циклобутокси)пиразин-2-амин 950 мг, выход 64,3%

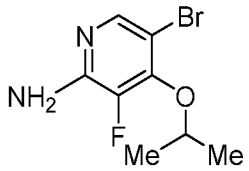
Метод получения 193: 5-Бром-4-(метоксиметил)пиримидин-2-амин



1-Бромпирролидин-2,5-дион (1,28 г, 7,19 ммоль) добавляли к смеси 4-(метоксиметил)пиримидин-2-амина (1,00 г, 7,19 ммоль) в MeCN (10,34 мл) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 2 ч.

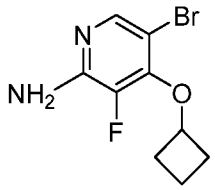
Полученную суспензи. фильтровали, и твердое вещество сушили *в вакууме* с получением 5-бром-4-(метоксиметил)пиримидин-2-амина (1,10 г, выход 70,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 218,0 $[M+H]^+$

Метод получения 194: 5-Бром-3-фтор-4-изопропоксипиридин-2-амин



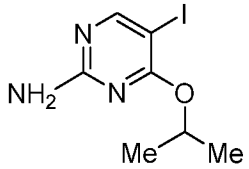
3-Фтор-4-изопропоксипиридин-2-амин (Метод получения 177, 1,10 г, 6,46 ммоль) и NBS (1,15 г, 6,46 ммоль) перемешивали в MeCN (64,6 мл) при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя EtOH/EtOAc (от 0/100 до 10/90) с получением 5-бром-3-фтор-4-изопропоксипиридин-2-амина. ЖХМС m/z = 248,9 $[M+H]^+$

Метод получения 195: 5-Бром-4-циклобутокси-3-фторпиридин-2-амин



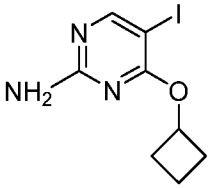
получали в виде желтого твердого вещества, из 4-циклобутокси-3-фторпиридин-2-амина (Метод получения 178), следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 194, 430 мг, выход 59,3%. ЖХМС m/z = 263,1 $[M+H]^+$

Метод получения 196: 5-Иод-4-изопропоксипиримидин-2-амин



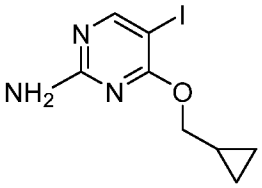
К раствору 4-изопропоксипиримидин-2-амина (9,60 г, 62,67 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли NIS (14,10 г, 62,67 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали при 15 °C в течение 14 ч. Смесь гасили насыщенным водн. Na_2SO_3 (150 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором (100 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc = 1/1) с получением 5-иод-4-изопропоксипиримидин-2-амина (9,10 г, выход 49,4%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}НЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ:1,37 (д, 6H), 4,87 (шир. с, 2H), 5,28-5,31 (м, 1H), 8,24 (с, 1H).

Метод получения 197: 4-Циклобутокси-5-иодпиримидин-2-амин



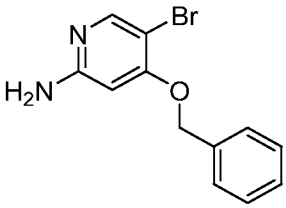
К раствору 4-циклобутоксипиримидин-2-амина (Метод получения 175, 4,20 г, 25,43 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли NIS (5,72 г, 25,43 ммоль) при 0 °C в атмосфере N_2, и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Смесь гасили насыщенным водн. Na_2SO_3 (200 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором (200 мл) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали Combiflash® элюируя PE/EtOAc (от 0 до 1/1) с получением 4-циклобутокси-5-иодпиримидин-2-амина (5,50 г, выход 66,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 292,5 $[M+H]^+$

Метод получения 198: 4-(Циклопропилметокси)-5-иодпиримидин-2-амин



К раствору 4-(циклопропилметокси)пиримидин-2-амина (Метод получения 174, 2,80 г, 16,95 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли 1-иодпирролидин-2,5-дион (7,63 г, 33,9 ммоль) при 0 °C в атмосфере N_2, и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Смесь гасили насыщенным водн. Na_2SO_3 (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органические слои промывали солевым раствором (100 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали Combiflash®, элюируя PE/EtOAc (1/1), с получением 4-(циклопропилметокси)-5-иодпиримидин-2-амина (2,90 г, выход 55,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 291,8 $[M+H]^+$

Метод получения 199: 4-(Бензилокси)-5-бромпиридин-2-амин

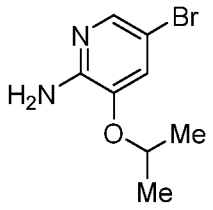


NaH (28,92 г, 0,723 ммоль, чистота 60%) добавляли к суспензии 5-бром-4-хлорпиридин-2-амина (100 г, 0,482 ммоль) в ДМФА (800 мл) при -5 °C в атмосфере Ar, и смесь перемешивали в течение 30 мин. Бензиловый спирт (78,19 г, 0,723 ммоль) добавляли по каплям при 0 °C, и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в атмосфере Ar в течение 48 ч. Смесь разбавляли H_2O (1000 мл), экстрагировали EtOAc (3x 250 мл), и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток перекристаллизовали из гексана:ДХМ (600 мл:200 мл), и осадок собирали фильтрацией, промывали гексаном и сушили на воздухе с получением 4-(бензилокси)-5-бромпиридин-2-амина в виде желтого твердого вещества (87 г, 62%).

Метод получения 199A: 4-(Бензилокси)-5-бромпиридин-2-амина гидробромид

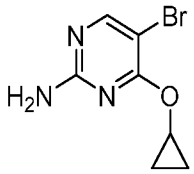
4-(Бензилокси)пиридин-2-амин (18,2 г, 90,9 ммоль) суспендировали в AcOH (70 мл) в атмосфере N_2, смесь охлаждали на ледяной бане, медленно добавляли бром (4,69 мл, 90,9 ммоль) в течение периода 10 мин, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 10 мин. Полученный осадок фильтровали и промывали AcOH. Твердые вещества сушили в вакууме, затем перемешивали в смеси ДХМ (100 мл) и MeOH (2,5 мл) в течение 4 ч. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали ДХМ (2 x 5 мл) и сушили *в вакууме* с получением 4-(бензилокси)-5-бромпиридин-2-амина гидробромида (22,7 г, 69%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Метод получения 200: 5-Бром-3-изопропоксипиридин-2-амин



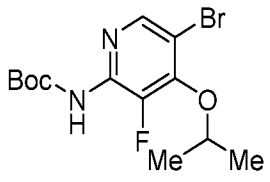
К раствору 2-амино-5-бромпиридин-3-ола (1,00 г, 5,29 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли 2-иодпропан (1,80 г, 10,58 ммоль) и 40% раствор NaOH (10 мл). Добавляли N-метил-N,N-диоктилоктан-1-аминия хлорид (373,2 мг, 1,06 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме , и остаток разделяли между EtOAc (30 мл) и воде (30 мл), и слои разделяли. Органическую фазу выпаривали при пониженном давлении, и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc, (86/14) с получением 5-бром-3-изопропоксипиридин-2-амина, (460 мг, выход 35,75%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,26 (д, 6H), 4,57-4,63 (м, 1H), 5,82 (с, 2H), 7,20 (д, 1H), 7,56 (д, 1H)

Метод получения 201: 5-Бром-4-циклопропоксипиримидин-2-амин



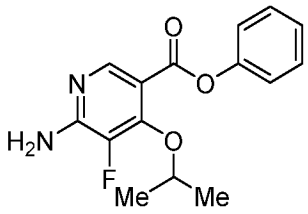
Циклопропанол (1,67 г, 28,79 ммоль) и Cs_2CO_3 (12,51 г, 38,38 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-4-хлорпиримидин-2-амина (4,0 г, 19,19 ммоль) в ДМФА (48,0 мл), и реакционную смесь нагревали при 70 °C в течение 2 ч. Охлажденный раствор разбавляли солевым раствором, экстрагировали EtOAc, объединенные органические экстракты сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 5-бром-4-циклопропоксипиримидин-2-амина (2,0 г, выход 45,3%). ЖХМС m/z = 231,9 $[M+H]^+$

Метод получения 202: трет-Бутил-(5-бром-3-фтор-4-изопропоксипиридин-2-ил)карбамат



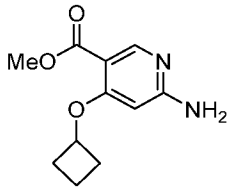
$(Boc)_2O$ (482,5 мг, 2,21 ммоль) и DMAP (24,5 мг, 0,20 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-3-фтор-4-изопропоксипиридин-2-амина (Метод получения 194, 500,6 мг, 2,01 ммоль) в ДХМ (20,1 мл). и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(5-бром-3-фтор-4-изопропоксипиридин-2-ил)карбамата. ЖХМС m/z = 294,8 $[M-tBu+H]^+$

Метод получения 203: Фенил-6-амино-5-фтор-4-изопропоксиникотинат



Фенилформиат (158,6 мг, 1,30 ммоль), XantPhos-Pd-G3 (67,2 мг, 0,065 ммоль) и TEA (131,5 мг, 1,30 ммоль) последовательно добавляли к раствору трет-бутил-(5-бром-3-фтор-4-изопропоксипиридин-2-ил)карбамата (Метод получения 202, 370 мг, 1,06 ммоль) в MeCN (6,49 мл), колбу продували N_2, герметично закрывали и нагревали при 80 °C в течение 2 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя от 0 до 100/0 EtOAc-гептанами, с получением фенил-6-амино-5-фтор-4-изопропоксиникотината. ЖХМС m/z = 290,0 $[M+H]^+$

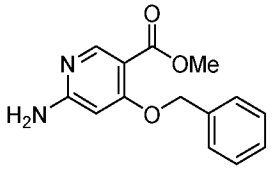
Метод получения 204: Метил-6-амино-4-циклобутоксиникотинат



Часть A: NaH (60% дисперсия в минеральном масле 39,15 г, 979 ммоль) порциями добавляли к раствору циклобутанола (70,47 г, 979 ммоль) в ДМФА (1 л) при комн. темп. и перемешивали до тех пор, пока прекращалось выделение H_2. Добавляли 5-бром-4-хлорпиридин-2-амин (193,4 г, 932 ммоль), и полученный раствор перемешивали при 100 °C в течение 24 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой (4 л) и экстрагировали EtOAc (2x 500 мл). Объединенные органические фазы промывали H_2O (4x 300 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме. Твердый остаток перекристаллизовали из бензола с получением 5-бром-4-циклобутоксипиридин-2-амина (142,7 г, 63%).

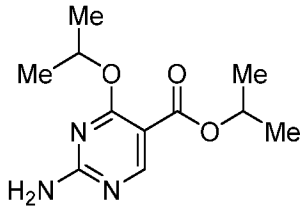
Часть B. 5-Бром-4-циклобутоксипиридин-2-амин (142,7 г, 587 ммоль), TEA (65,2 г, 646 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \bullet$ДХМ (14,38 г, 17,6 ммоль) растворяли в сухом MeOH (800 мл), и реакционную смесь нагревали до 140 °C под давлением 40 бар в атмосфере CO в течение 12 ч. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме, смесь выливали в воду (1 л) и экстрагировали EtOAc (3x 200 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток перекристаллизовали из изопропанола с получением метил-6-амино-4-циклобутоксиникотината (79,5 г, 61%).

Метод получения 205: Метил-6-амино-4-(бензилокси)никотинат



получали из 4-бензилокси-5-бромпиридин-2-амина, 48 г, 59%, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в Метод получения 204, за исключением того, что соединение перекристаллизовали из ДХМ:гексана (1:3 об./об.). ЖХМС m/z = 259,2 $[M+H]^+$

Метод получения 206: Изопропил-2-амино-4-изопропоксипиримидин-5-карбоксилат

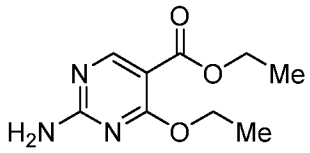


Часть A: К суспензии этил-2-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилата (71 г, 387 ммоль) в AcOH (1,5 л) добавляли уксусный ангидрид (73 мл, 773 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. Охлажденную смесь фильтровали и твердое вещество промывали гексаном и сушили при 60 °C в течение 24 ч с получением этил-2-ацетамидо-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилата (80 г, выход 92%).

Часть B: Этил-2-ацетамидо-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (80 г, 356 ммоль) растворяли в $POCl_3$ (800 мл), и реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 16 ч. Избыток $POCl_3$ удаляли *в вакууме* и остаток выливали на лед. Смесь экстрагировали ДХМ, и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением этил-2-ацетамидо-4-хлорпиримидин-5-карбоксилата, 87 г.

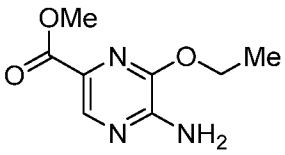
Часть C: К раствору Na (9,9 г, 420 ммоль) в изопропаноле (1,5 л) порциями добавляли 2-ацетамидо-4-хлорпиримидин-5-карбоксилат (30 г, 123 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комн. темп. Смесь концентрировали в вакууме, остаток растворяли в воде и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток перекристаллизовали из EtOAc/гексана с получением изопропил-2-амино-4-изопропоксипиримидин-5-карбоксилата, 4,4 г.

Метод получения 207: Этил-2-амино-4-этоксипиримидин-5-карбоксилат



получали из этил-2-ацетамидо-4-хлорпиримидин-5-карбоксилата (Метод получения 206, Часть B) и EtOH, следуя методике, описанной в методе получения 206, 13,9 г, выход 55%.

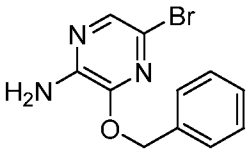
Метод получения 208: Метил-5-амино-6-этоксипиразин-2-карбоксилат



Часть A: Раствор 3,5-дибромпиразин-2-амина (47,4 г, 190 ммоль) и NaOEt (14 г, 206 ммоль) в EtOH (500 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 8 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха *в вакууме* и остаток разделяли между H_2O (400 мл) и EtOAc (500 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха в вакууме с получением 5-бром-3-этоксипиразин-2-амина (36,8 г, 90%).

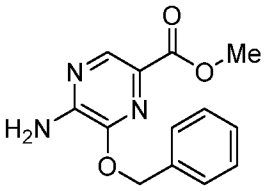
Часть B.5-Бром-3-этоксипиразин-2-амин (36,8 г, 169 ммоль), $PdCl_2(dppf)_2$ (0,7 г) и TEA (27,6 мл, 200 ммоль) добавляли к MeOH (600 мл) в автоклаве. Реактор загружали под давлением 40 бар CO (газ) и нагревали при 100 °C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток разделяли между EtOAc и H_2O, и слои разделяли. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-5-амино-6-этоксипиразин-2-карбоксилата (25 г, 75%). ЖХМС m/z = 198,0 $[M+H]^+$.

Метод получения 209: 3-(Бензилокси)-5-бромпиразин-2-амин



Суспензию NaH (6,31 г, 158 ммоль) в сухом ТГФ (500 мл) при 0 °C перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли бензиловый спирт (16,4 мл, 158 ммоль), и раствор перемешивали в течение 30 мин. Добавляли 3,5-дибромпиразин-2-амин (26,6 г, 105 ммоль), и реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 10 ч. Охлажденную смесь выливали в ледяную воду (1 л) и водный раствор экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 3-(бензилокси)-5-бромпиразин-2-амина (25 г, выход 85%) в виде желтого твердого вещества.

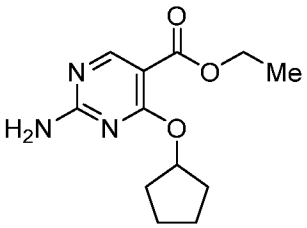
Метод получения 210: Метил-5-амино-6-(бензилокси)пиразин-2-карбоксилат



3-(Бензилокси)-5-бромпиразин-2-амин (Метод получения 209, 34 г, 120 ммоль), $PdCl_2(dppf)_2$ (0,7 г) и TEA (19,9 мл, 145 ммоль) добавляли к MeOH (600 мл) в автоклаве. Реактор загружали под давлением 40 бар CO (газ) и нагревали при 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток разделяли между EtOAc и водой. Слои разделяли, и органический слой промывали солевым раствором и

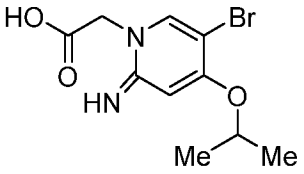
сушили над Na_2SO_4. Смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-5-амино-6-(бензилокси)пиразин-2-карбоксилата (25г, выход 80%).

Метод получения 211: Этил-2-амино-4-(циклопентилокси)пиримидин-5-карбоксилат



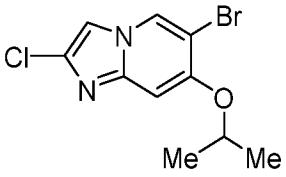
NaH (97,9 мг, 2,45 ммоль, чистота 60%) порциями добавляли к смеси циклопентанола (210,8 мг, 2,45 ммоль) в ТГФ (9,32 мл) при 0 °C, и раствор перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Добавляли этил-2-амино-4-хлорпиримидин-5-карбоксилат (470 мг, 2,33 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. Реакционную смесь гасили водн. насыщ. NaCl, экстрагировали EtOAc (3x), объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и выпаривали при пониженном давлении с получением этил-2-амино-4-(циклопентилокси)пиримидин-5-карбоксилата. ЖХМС m/z = 252,1 $[M+H]^+$

Метод получения 212: 2-(5-Бром-2-имино-4-изопропоксипиридин-1(2H)-ил)уксусная кислота



TEA (403,1 мг, 3,98 ммоль) добавляли по каплям к смеси 2-хлоруксусной кислоты (339,6 мг, 3,59 ммоль) и воды (1 мл), и раствор перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 5-бром-4-изопропоксипиридин-2-амин (Метод получения 1, 1,0 г, 4,33 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, EtOH добавляли, и смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Полученную смесь фильтровали, и твердое вещество сушили с получением 2-(5-бром-2-имино-4-изопропоксипиридин-1(2H)-ил)уксусной кислоты. ЖХМС m/z = 290,0 $[M+H]^+$

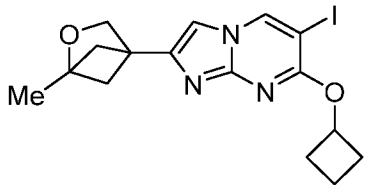
Метод получения 213: 6-Бром-2-хлор-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин



Оксихлорид фосфора (V) (594,9 мг, 3,88 ммоль) добавляли к суспензии 2-(5-бром-2-имино-4-изопропоксипиридин-1(2H)-ил)уксусной кислоты (Метод получения 212, 560,9 мг, 1,94 ммоль) в толуоле (19,4 мл), и реакционную смесь нагревали до 120 °C в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Охлажденную реакционную смесь медленно выливали в ледяную воду, и смесь перемешивали в течение 10 мин. Фазы разделяли, и водную фазу нейтрализовали 1N NaOH. Экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной

хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc/гептанами (от 0/100 до 100/0), с получением 6-бром-2-хлор-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридина. ЖХМС m/z = 290,8 $[M+H]^+$

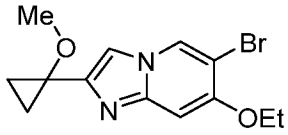
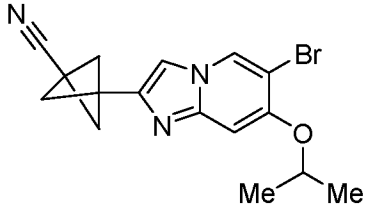
Метод получения 214:7-Циклобутокси-6-иод-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин

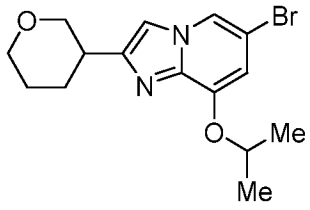
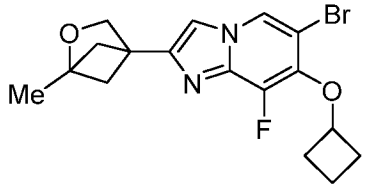
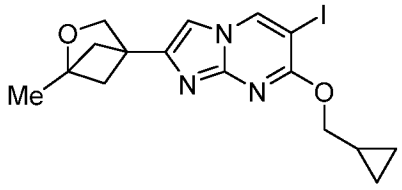


К раствору 4-циклобутокси-5-иодпиримидин-2-амина (Метод получения 197, 600 мг, 2,06 ммоль) и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 36, 600 мг, 2,74 ммоль) в t-BuOH (10 мл) добавляли $NaHCO_3$ (346,1 мг, 4,12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали CombiFlash®, элюируя PE/EtOAc (от 0 до 1/1) с получением 7-циклобутокси-6-иод-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидина (431 мг, выход 50,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 412,1 $[M+H]^+$

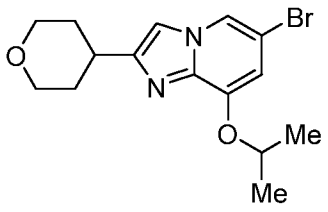
Методы получения 215–219

Следующие соединения получали из подходящего амина и галогенкетона, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 214.

Метод получения №	Структура / Наименование / Исходные материалы (SM) / Выход / Данные
215	 6-бром-7-этокси-2-(1-метоксициклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин SM: 2-бром-1-(1-метоксициклопропил)этан-1-он (Метод получения 173) и 5-бром-4-этоксипиридин-2-амин, желтое масло, 600 мг, выход 52,3% ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,22 (с, 2H), 1,23 (с, 2H), 1,51 (т, 3H), 3,42 (с, 3H), 4,10-4,13 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 8,19 (с, 1H).
216	 3-(6-бром-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил SM: 3-(2-бромацетил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил (Метод получения 172) и 5-бром-4-изопропоксипиридин-2-амин (Метод получения 1) желтая жидкость 300 мг, выход 66,6%. ЖХМС m/z = 347,9 $[M+H]^+$

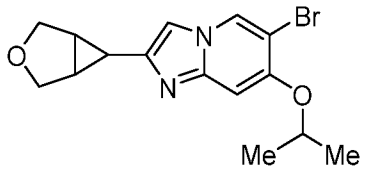
217	 6-бром-8-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин SM: 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этан-1-он и 5-бром-3-изопропоксипиридин-2-амин (Метод получения 200), Черное масло, 1,0 г, выход 41,9%. ЖХМС m/z = 340,8 $[M+H]^+$
218	 6-бром-7-циклобутокси-8-фтор-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин SM: 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он (Метод получения 36) и 5-бром-4-циклобутокси-3-фторпиридин-2-амин (Метод получения 195), желтое твердое вещество, 340 мг, выход 63,7%. ЖХМС m/z = 383,0 $[M+H]^+$
219	 7-(циклопропилметокси)-6-иод-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин SM: 4-(циклопропилметокси)-5-иодпиримидин-2-амин (Метод получения 198) и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он (Метод получения 36), желтое твердое вещество, 670 мг, выход 32,2%. ЖХМС m/z = 412,0 $[M+H]^+$

Метод получения 220: 6-Бром-8-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин



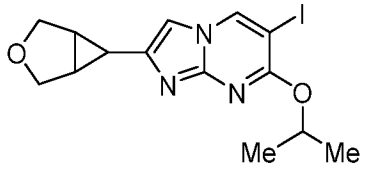
получали в виде желтого твердого вещества, 580 мг, выход 32,9%, из 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-она и 5-бром-3-изопропоксипиридин-2-амина (Метод получения 200) следуя методике, описанной в методах получения 39-42. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,49 (д, 6H), 1,75-1,79 (м, 2H), 2,04-2,08 (м, 2H), 3,07-3,11 (м, 1H), 3,51–3,57 (м, 2H), 4,04-4,08 (м, 2H), 4,75-4,80 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,83 (д, 1H)

Метод получения 221: 2-(3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-иод-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин



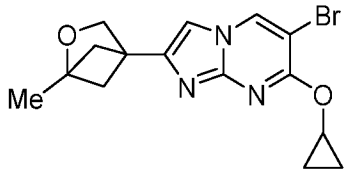
получали в виде желтого масла, из 1-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2-бромэтан-1-она (Метод получения 35) и 5-бром-4-изопропоксипиридин-2-амина (Метод получения 1) следуя методике, описанной в методах получения 39-42, 130 мг, выход 59,4%, в виде коричневого масла. ЖХМС m/z = 337,0 $[M+H]^+$

Метод получения 222: 2-(3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-иод-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин



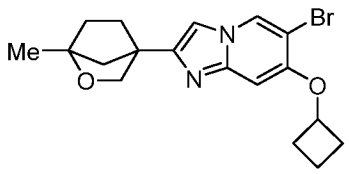
получали в виде желтого масла, из 1-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2-бромэтан-1-она (Метод получения 35) и 5-иод-4-изопропоксипиримидин-2-амина (Метод получения 196), следуя методике, описанной в методах получения 39-42, 190 мг, выход 19,2%, в виде желтого масла. ЖХМС m/z = 385,9 $[M+H]^+$

Метод получения 223: 6-Бром-7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин



получали из 5-бром-4-циклопропоксипиримидин-2-амина (Метод получения 201) и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 36), следуя методике, аналогичной той, которая была описана в методах получения 39-42, 74 мг, выход 12,1%. ЖХМС m/z = 351,9 $[M+H]^+$

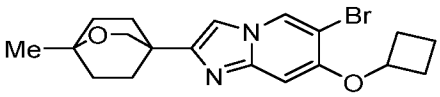
Метод получения 224: 6-Бром-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин



Смесь 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 171, 575 мг, 2,47 ммоль), 5-бром-4-циклобутоксипиридин-2-амина (Метод получения 204, Часть A, 500 мг, 2,06 ммоль) и $NaHCO_3$ (518 мг, 6,17 ммоль) в MeCN (6 мл) и толуоле (4 мл) нагревали при 90 °C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором и водный слой экстрагировали EtOAc (x2). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc, с получением 6-бром-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридина в виде бледно-коричневого масла (636 мг,

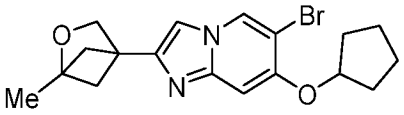
81%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,47 (с, 3H), 1,70-2,00 (м, 6H), 2,10-2,30 (м, 4H), 2,50-2,70 (м, 2H), 3,91 (д, 1H), 4,03 (дд, 1H), 4,84 (д, 1H), 6,71 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 8,60 (с, 1H)

Метод получения 225: 6-Бром-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин



Смесь 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 167, 593 мг, 2,40 ммоль), 5-бром-4-циклобутоксипиридин-2-амина (Метод получения 204, Часть A, 486 мг, 2,0 ммоль) и $NaHCO_3$ (504 мг, 6,0 ммоль) в MeCN (6 мл) и толуоле (4 мл) нагревали при 90 °C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором, и водный слой экстрагировали EtOAc (x2). Объединенные органические фазы сушили и выпаривали досуха, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюируя EtOAc с получением 6-бром-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридина в виде коричневого масла (688 мг, 88%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,15 (с, 3H), 1,73-2,02 (м, 8H), 2,09-2,32 (м, 4H), 2,51–2,66 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 4,79-4,85 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 8,59 (с, 1H)

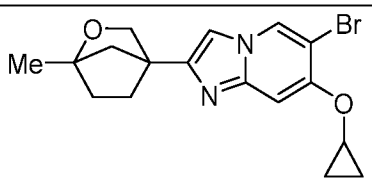
Метод получения 226: 6-Бром-7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин

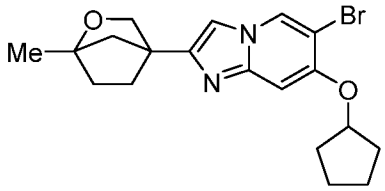
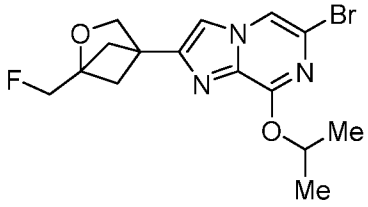
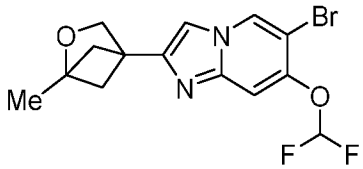
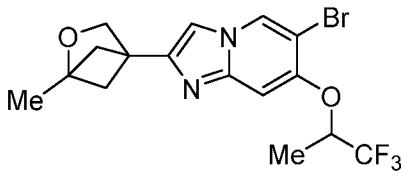
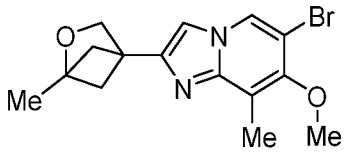


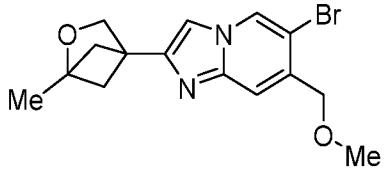
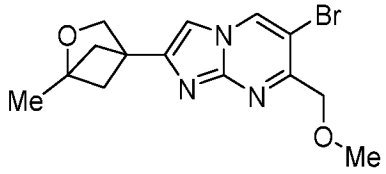
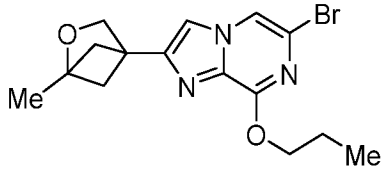
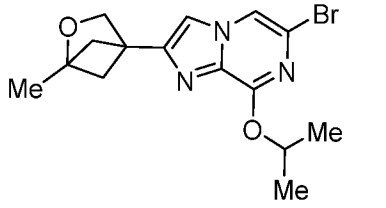
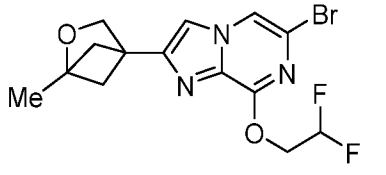
2-Бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он (Метод получения 36, 460 мг, 2,10 ммоль) и $NaHCO_3$ (441 мг, 5,25 ммоль) добавляли к суспензии 5-бром-4-(циклопентокси)пиридин-2-амина (450 мг, 1,75 ммоль) в MeCN (2,10 мл) и толуоле (1,40 мл), и реакционную смесь нагревали при 90 °C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc/гептаны) с получением 6-бром-7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридина, 660 мг, 42,7%. ЖХМС m/z = 377,1 $[M+H]^+$.

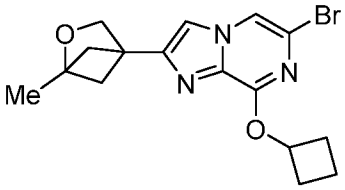
Методы получения 227–238

Соединения, указанные в следующей таблице, получали из подходящего амина и подходящего бромкетона, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 226.

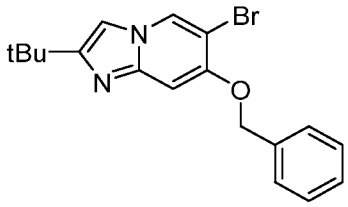
№ получения	Структура / Наименование / Исходные материалы (SM) / Выход / Данные
227	 6-бром-7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин SM: 5-бром-4-циклопропоксипиридин-2-амин (Метод получения 185) и 2-

	бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он (Метод получения 171) ЖХМС m/z = 365,0 $[M+H]^+$
228	 6-бром-7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин SM: 5-бром-4-(циклопентокси)пиридин-2-амин и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он (Метод получения 171) ЖХМС m/z = 393 $[M+H]^+$
229	 6-бром-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиразин SM: 5-бром-3-изопропоксипиразин-2-амин (Метод получения 191) и 2-бром-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он (Метод получения 166) 400 мг, выход 62,8%. ЖХМС m/z = 372,1 $[M+H]^+$
Используя 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он в качестве подходящего бромкетона (Метод получения 36)	
230	 6-бром-7-(дифторметокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин SM: 5-бром-4-(дифторметокси)пиридин-2-амин (Метод получения 184) 400 мг, выход 53,3%. ЖХМС m/z = 361,0 $[M+H]^+$
231	 6-бром-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин SM: 5-бром-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)пиридин-2-амин (Метод получения 186) 500 мг, выход 70,5%. ЖХМС m/z = 405,1 $[M+H]^+$
232	

	6-бром-7-метокси-8-метил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин SM: 5-бром-4-метокси-3-метилпиридин-2-амин (Метод получения 187) 330 мг, выход 70,9% ЖХМС m/z = 339,1 $[M+H]^+$
233	 6-бром-7-(метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин SM: 5-бром-4-(метоксиметил)пиридин-2-амин (Метод получения 188) 520 мг, выход 60,9%. ЖХМС m/z = 337,0 $[M+H]^+$
234	 6-бром-7-(метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин SM: 5-бром-4-(метоксиметил)пиримидин-2-амин (Метод получения 193) 130 мг, выход 12,0%. ЖХМС m/z = 338,0 $[M+H]^+$
235	 6-бром-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-пропоксиимидазо[1,2-a]пиразин SM: 5-бром-3-пропоксипиразин-2-амин (Метод получения 189) 300 мг, выход 66,0%. ЖХМС m/z = 354,1 $[M+H]^+$
236	 6-бром-8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин SM: 5-бром-3-изопропоксипиразин-2-амин (Метод получения 191) 350 мг, выход 57,8%. ЖХМС m/z = 354,1 $[M+H]^+$
237	 6-бром-8-(2,2-дифторэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин SM: 5-бром-3-(2,2-дифторэтокси)пиразин-2-амин (Метод получения 190) 220 мг, выход 42,6%. ЖХМС m/z = 376,1 $[M+H]^+$

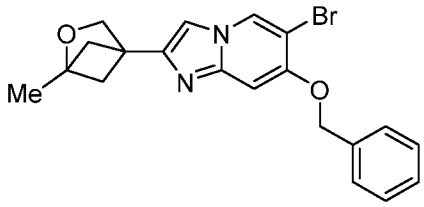
238	 6-бром-8-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин SM: 5-бром-3-циклобутоксипиразин-2-амин (Метод получения 192) 340 мг, выход 65,3%. ЖХМС m/z = 364,1 $[M+H]^+$

Метод получения 239: 7-(Бензилокси)-6-бром-2-(трет-бутил)имидазо[1,2-a]пиридин



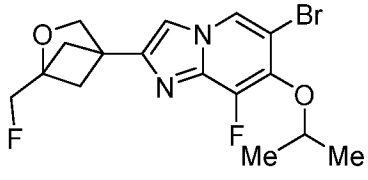
K_2CO_3 (7,92 г, 57,32 ммоль) добавляли к раствору 4-(бензилокси)-5-бромпиридин-2-амина (Метод получения 199, 8,0 г, 28,66 ммоль) и 1-бром-3,3-диметил-бутан-2-она (6,41 г, 35,83 ммоль) в MeCN (50 мл), и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 0–100% EtOAc-гептанов с получением 7-(бензилокси)-6-бром-2-(трет-бутил)имидазо[1,2-a]пиридина. ЖХМС m/z = 360,0 $[M+H]^+$

Метод получения 240: 7-(Бензилокси)-6-бром-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин



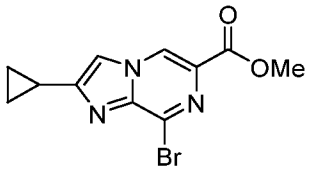
получали из 4-(бензилокси)-5-бромпиридин-2-амина (Метод получения 199) и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 36), следуя методике, описанной в методе получения 239. ЖХМС m/z = 401,0 $[M+H]^+$

Метод получения 241: 6-Бром-8-фтор-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин



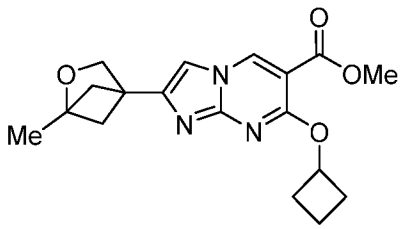
получали из 5-бром-3-фтор-4-изопропоксипиридин-2-амина (Метод получения 194) и 2-бром-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 166), следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 239. ЖХМС m/z =388,9 $[M+H]^+$

Метод получения 242: Метил-8-бром-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат



Смесь метил-5-амино-6-бромпиразин-2-карбоксилата (1,0 г, 4,31 ммоль), $NaHCO_3$ (1,09 г, 12,93 ммоль) и 2-бром-1-циклопропилэтан-1-она (878,1 мг, 5,39 ммоль) в MeCN:толуоле (10 мл) перемешивали при 90 °C в течение 17 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали системой очистки Isco (0-30% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах) с получением метил-8-бром-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилата (437 мг, выход 34,2%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z = 295,9 $[M+H]^+$

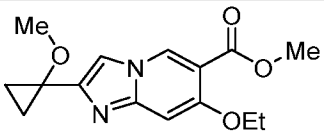
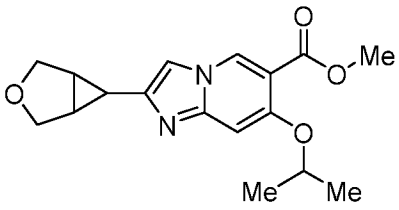
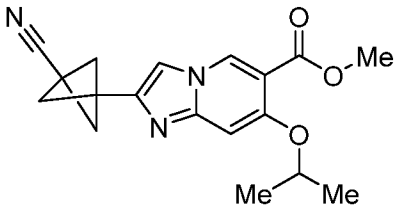
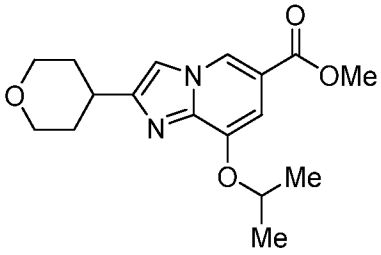
Метод получения 243: Метил-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилат

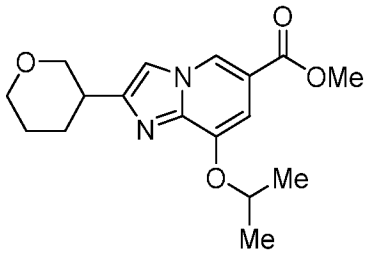
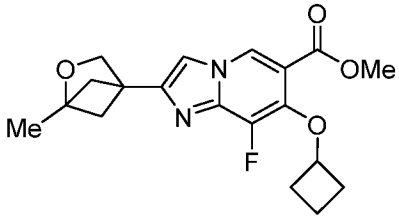
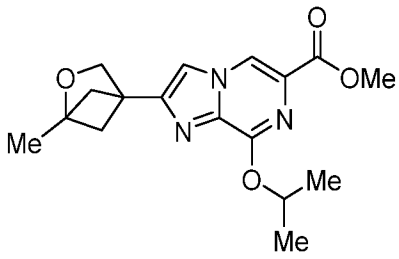
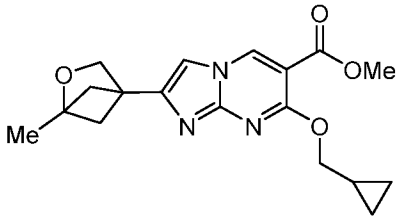


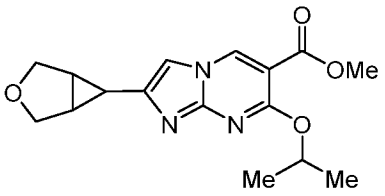
К раствору 7-циклобутокси-6-иод-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидина (Метод получения 214, 431 мг, 1,05 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (76,8 мг, 0,105 ммоль) и TEA (1,06 г, 10,50 ммоль), и смесь дегазировали CO, затем перемешивали при 80 °C в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 16 ч. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали CombiFlash® (PE/EtOAc = от 0 до 1/1) с получением метил-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата (283 мг, выход 76,1%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z = 344,2 $[M+H]^+$

Методы получения 244–252

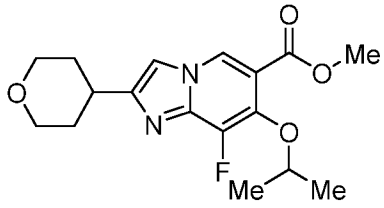
К раствору подходящего галогенида (1,0 экв.) в MeOH добавляли TEA (10,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (от 0,1 экв. до 0,2 экв.) при 15 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 80 °C в атмосфере CO под давлением 50 фунтов на кв. дюйм в течение 24 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Celite®, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя Combiflash®, элюируя ДХМ/EtOAc или PE/EtOAc, при подходящем градиенте с получением указанного в заголовке соединения.

Метод получения №	Структура / Наименование / Исходный материал (SM) / Выход / Данные
244	 метил-7-этокси-2-(1-метоксициклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM: 6-бром-7-этокси-2-(1-метоксициклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 215) (500 мг, выход 89,2%) в виде красного масла. ЖХМС m/z = 290,9 $[M+H]^+$
245	 метил-2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM: 2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-иод-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 221) 60 мг, выход 53,3%. ЖХМС m/z = 317,1 $[M+H]^+$
246	 метил-2-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM: 3-(6-бром-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил (Метод получения 216) 130 мг, выход 65,7%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 326,0 $[M+H]^+$
247	 Метил-8-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM: 6-бром-8-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 220) 430 мг, выход 76,3% в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 319,0 $[M+H]^+$

248	 Метил-8-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM: 6-бром-8-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 217) 1,0 г, неочищенный, в виде черного масла. ЖХМС m/z = 319,2 $[M+H]^+$
249	 метил-7-циклобутокси-8-фтор-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM: 6-бром-7-циклобутокси-8-фтор-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 218) 270 мг, выход 78,3%. ЖХМС m/z = 361,0 $[M+H]^+$
250	 Метил-8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат SM: 6-бром-8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин (Метод получения 236) 280 мг, выход 89,3% в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,52 (д, 6H), 1,53 (с, 3H), 1,97-1,99 (м, 2H), 2,10-2,12 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 4,09 (с, 2H), 5,72-5,79 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 8,52 (с, 1H)
251	 метил-7-(циклопропилметокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилат SM: 7-(циклопропилметокси)-6-иод-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин (Метод получения 219) 532,0 мг, выход 96,6% ЖХМС m/z = 343,9 $[M+H]^+$

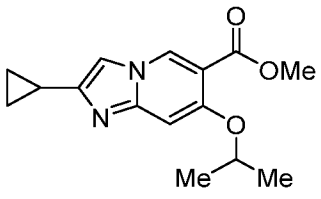
252	 Метил-2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилат SM: 2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-иод-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин (Метод получения 222) 130 мг, выход 77,2% в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 318,1 $[M+H]^+$

Метод получения 253: Метил-8-фтор-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



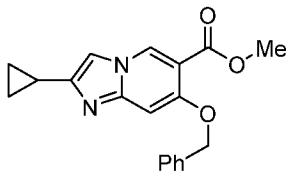
Смесь фенил-6-амино-5-фтор-4-изопропоксиникотината (Метод получения 203, 120 мг, 0,413 ммоль), 2-бром-1-тетрагидропиран-4-ил-этанона (85,6 мг, 0,413 ммоль) и $NaHCO_3$ (104,2 мг, 1,24 ммоль) в EtOH (1,03 мл) нагревали при 80 °C в течение ночи. Охлажденную смесь адсорбировали на силикагель и очищали колоночной хроматографией с получением фенил 8-фтор-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (90 мг, выход 54,6%). Данный продукт растворяли в MeOH, добавляли $NaHCO_3$ (189,7 мг) и раствор нагревали при 45°C в течение ночи. Охлажденный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-8-фтор-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (60 мг, выход 79,0%). ЖХМС m/z = 337,0 $[M+H]^+$

Метод получения 254: Метил-2-циклопропил-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



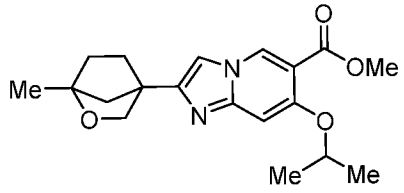
Смесь метил-6-амино-4-изопропоксиникотината (Метод получения 2, 20 г, 95,1 ммоль), 2-бром-1-циклопропилэтан-1-она (18,61 г, 114,2 ммоль) и $NaHCO_3$ (7,99 г, 95,1 ммоль) в EtOH (200 мл) нагревали при 80 °C в течение 96 ч в герметично закрытом сосуде. Смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3x 100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток перекристаллизовали из гексана/MeCN (200 мл/50 мл), твердое вещество собирали и промывали гексаном и сушили на воздухе с получением метил-2-циклопропил-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (14 г, 41,5%). ЖХМС m/z = 275,2 $[M+H]^+$

Метод получения 255: Метил-7-(бензилокси)-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



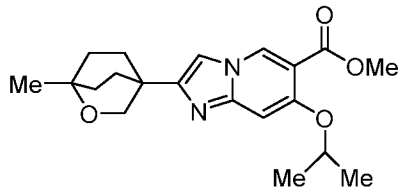
получали в виде желтого твердого вещества из метил-6-амино-4-(бензилокси)никотината (Метод получения 205) и 2-хлор-1-циклопропилэтан-1-она, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 254, 8,5 г, выход 30%. ЖХМС m/z = 323,2 $[M+H]^+$.

Метод получения 256: Метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



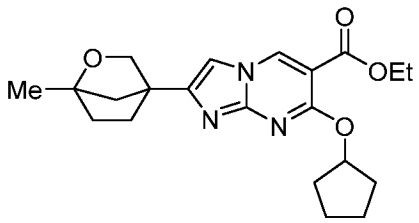
Смесь 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 171, 489,5 мг, 2,10 ммоль), метил-6-амино-4-изопропоксиникотината (Метод получения 2, 420,5 мг, 2,0 ммоль) и $NaHCO_3$ (504 мг, 6,0 ммоль) в MeCN (6 мл) и толуоле (4 мл) нагревали при 90 °C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором и водный слой экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc) с получением метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата в виде бледно-желтого масла (542 мг, 78%). ЖХМС m/z = 345,2 $[M+H]^+$

Метод получения 257: Метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



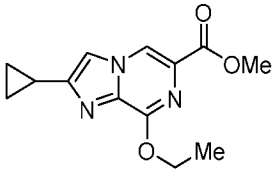
Смесь $NaHCO_3$ (718 мг, 8,55 ммоль), метил-6-амино-4-изопропоксиникотината (Метод получения 2, 650 мг, 2,85 ммоль) и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 167, 704 мг, 2,85 ммоль) в MeCN (4 мл) и толуоле (4 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. Добавляли MeOH и SiO_2, и смесь выпаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% 3/1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата, 900 мг, выход 88%. ЖХМС m/z = 359,2 $[M+H]^+$.

Метод получения 258: Этил-7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилат



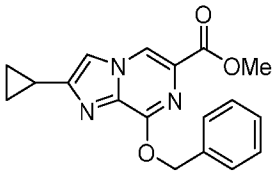
получали, 300 мг, выход 33,4%, из 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 171) и этил-2-амино-4-(циклопентилокси)пиримидин-5-карбоксилата (Метод получения 211), следуя методике, описанной в методе получения 257. ЖХМС m/z = 386,3 $[M+H]^+$

Метод получения 259: Метил-2-циклопропил-8-этоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат



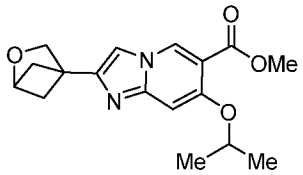
получали в виде светло-желтого твердого вещества, 381 мг, выход 57,4%, из 2-бром-1-циклопропилэтан-1-она и метил-5-амино-6-этоксипиразин-2-карбоксилата (Метод получения 208), следуя методике, описанной в методе получения 257. ЖХМС m/z = 262,1 $[M+H]^+$

Метод получения 260: Метил-8-(бензилокси)-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат



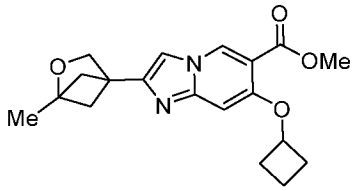
получали, 991 мг, выход 79,4%, из 2-бром-1-циклопропилэтан-1-она и метил-5-амино-6-(бензилокси)пиразин-2-карбоксилата (Метод получения 210), следуя методике, описанной в методе получения 257. ЖХМС m/z = 324,1 $[M+H]^+$

Метод получения 261: Метил-2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



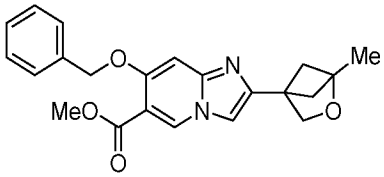
Смесь метил-6-амино-4-изопропоксиникотината (Метод получения 2, 1,30 г, 6,18 ммоль), 1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2-бромэтан-1-она (Метод получения 168, 1,52 г, 7,42 ммоль) и $NaHCO_3$ (623 мг, 7,42 ммоль) в MeCN (25 мл) и толуоле (25 мл) нагревали в герметично закрытой пробирке при 90 °C в течение 14 ч. Смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме с получением метил-2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата в виде желтого масла (1,65 г). ЖХМС m/z = 317,2 $[M+H]^+$

Метод получения 262: Метил-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат



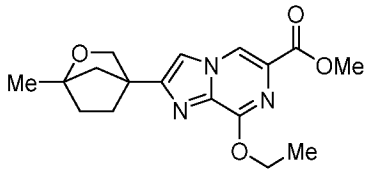
получали в виде желтого масла, 4,5 г, неочищенное, из метил-6-амино-4-циклобутоксиникотината (Метод получения 204) и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 36), следуя методике, описанной в методе получения 261, ЖХМС m/z = 343,0 $[M+H]^+$.

Метод получения 263 : Метил-7-(бензилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат



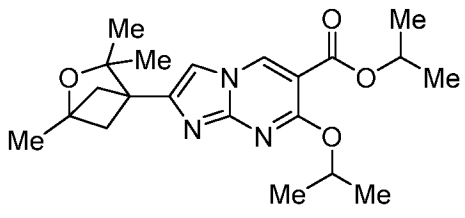
получали в виде коричневого твердого вещества, 16,2 г,из метил-6-амино-4-(бензилокси)никотината (Метод получения 205) и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 36), следуя методике, описанной в методе получения 261. ЖХМС m/z = 379,2 $[M+H]^+$

Метод получения 264: Метил-8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксилат



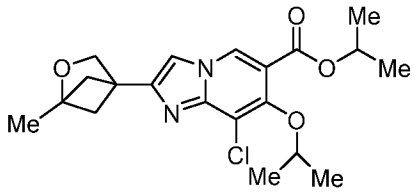
получали в виде желтого твердого вещества из метил-5-амино-6-этоксипиразин-2-карбоксилата (Метод получения 208) и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 171), следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 107 (1,41 г, выход 83,9%). ЖХМС m/z = 332,2 $[M+H]^+$

Метод получения 265: Изопропил-7-изопропокси-2-(1,3,3-триметил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилат



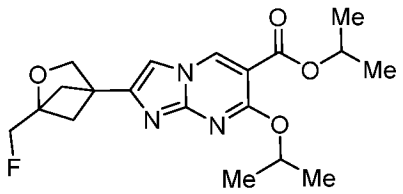
получали, 330 мг, выход 68,1%, из изопропил-2-амино-4-изопропоксипиримидин-5-карбоксилата (Метод получения 206) и 2-бром-1-(1,3,3-триметил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 169), следуя методике, описанной в методе получения 107. ЖХМС m/z = 388,2 $[M+H]^+$

Метод получения 266: Изопропил 8-хлор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



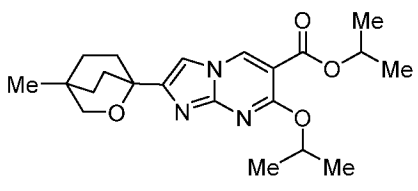
К раствору изопропил-6-амино-5-хлор-4-изопропоксиникотината (Метод получения 183, 240 мг, 0,880 ммоль) в t-BuOH (20 мл) добавляли 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он (Метод получения 36, 300 мг, 1,37 ммоль) и $NaHCO_3$ (147,8 мг, 1,76 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали CombiFlash® (PE/EtOAc= 3/1) с получением изопропил-8-хлор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (310 мг, выход 80,7%) в виде коричневого масла. ЖХМС m/z = 393,0 $[M+H]^+$

Метод получения 267: Изопропил-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилат



Смесь $NaHCO_3$ (315 мг, 3,75 ммоль), изопропил-2-амино-4-изопропоксипиримидин-5-карбоксилата (Метод получения 206, 299 мг, 1,25 ммоль) и 2-бром-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 166, 370,4 мг, 1,56 ммоль) в MeCN (3 мл) и толуоле (3 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. Добавляли MeOH и SiO_2, и смесь выпаривали досуха. Остаток очищали загружали насухо в колоночной хроматографии на силикагеле (0-40%, 3/1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением изопропил-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата (170 мг, 36,0%). ЖХМС m/z = 378,2 $[M+H]^+$

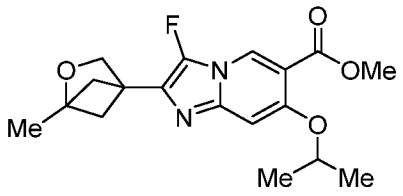
Метод получения 268: Изопропил-7-изопропокси-2-(4-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилат



Смесь $NaHCO_3$ (685 мг, 8,15 ммоль), изопропил-2-амино-4-изопропоксипиримидин-5-карбоксилата (Метод получения 206, 650 мг, 2,72 ммоль) и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)этан-1-она (Метод

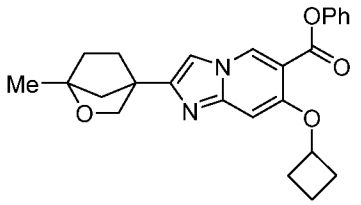
получения 167, 839 мг, 3,40 ммоль) в MeCN (3,8 мл) и толуоле (3 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. Добавляли MeOH и SiO_2, и смесь выпаривали досуха. Остаток очищали загружали насухо в колоночной хроматографии на силикагеле (0-50%, 3/1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением изопропил-7-изопропокси-2-(4-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата (700 мг, 66,0%). ЖХМС m/z = 388,5 $[M+H]^+$

Метод получения 269: Метил-3-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



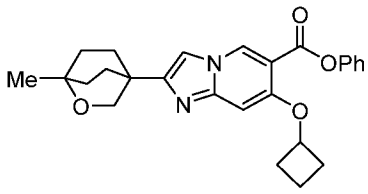
F-TEDA (167,6 мг, 0,473 ммоль) добавляли к смеси метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 60, 499 мг, 1,51 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амина (369 мг, 3,02 ммоль) в $CHCl_3$ (5,44 мл) и воде (604,4 мкл) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь гасили $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-40%, EtOAc/EtOH 3:1 в гептанах) с получением метил-3-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата, 170 мг, выход 32,3%, ЖХМС m/z = 349,2 $[M+H]^+$

Метод получения 270: Фенил-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



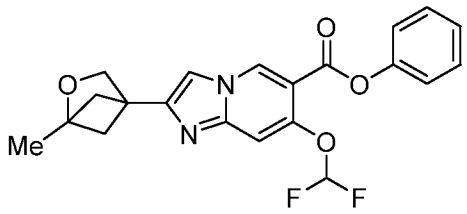
TEA (344 мг, 3,40 ммоль) добавляли к смеси 6-бром-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (Метод получения 224, 512 мг, 1,36 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (21,4 мг, 0,095 ммоль), Xantphos (63,0 мг, 0,109 ммоль) и фенилформиата (415 мг, 3,40 ммоль) в MeCN (6 мл), и смесь нагревали при 80 °C в течение 4,5 ч. Охлажденную реакционную смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором, водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические фазы выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc, с получением фенил- 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата в виде бледно-желтого масла (499 мг, 87,0%). ЖХМС m/z = 419,3 $[M+H]^+$

Метод получения 271: Фенил-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



TEA (445,2 мг, 4,40 ммоль) добавляли к смеси 6-бром-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (Метод получения 225, 688 мг, 1,76 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (19,7 мг, 0,088 ммоль), Xantphos (81,5 мг, 0,142 ммоль) и фенилформиата (496 мг, 4,07 ммоль) в MeCN (8 мл) при комн. темп., и реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 5 ч. Охлажденную реакционную смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором, водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические фазы выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюируя EtOAc/гептанами (от 50/50 до 90/10) с получением фенил 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата в виде бледно-желтого масла, 615 мг выход 81,0%. ЖХМС m/z = 433,2 $[M+H]^+$

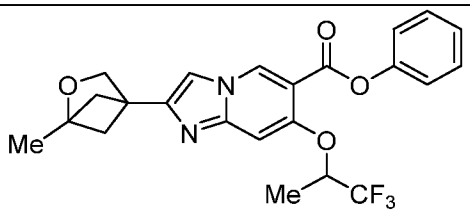
Метод получения 272: Фенил-7-(дифторметокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат

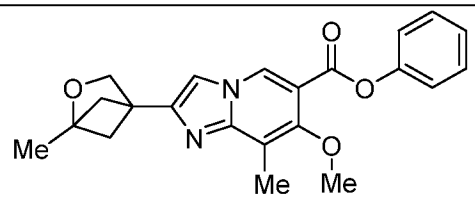
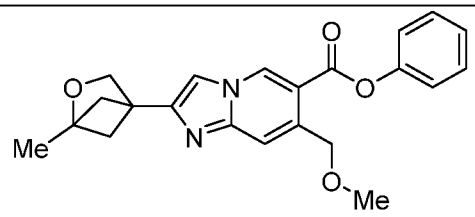
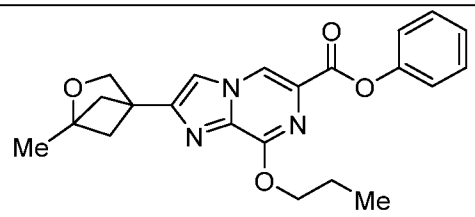
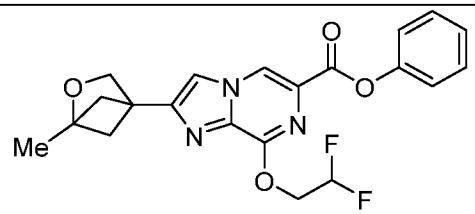


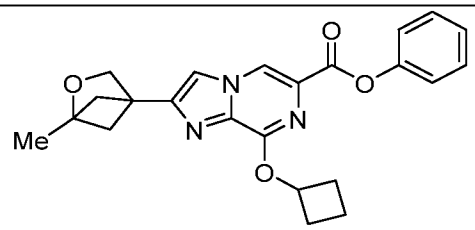
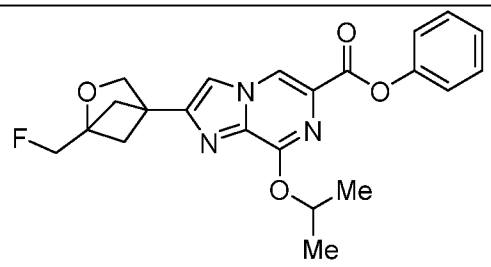
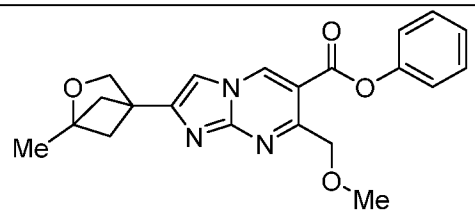
TEA (176,1 мг, 1,74 ммоль) добавляли к смеси 6-бром-7-(дифторметокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (Метод получения 230, 250 мг, 0,696 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (4,7 мг, 0,021 ммоль), Xantphos (24,1 мг, 0,042 ммоль) и фенилформиата (212,5 мг, 1,74 ммоль) в MeCN (2,78 мл) при комн. темп. в закрытом сосуде, и реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение ночи. Охлажденную смесь загружали насухо на силикагель и очищали колоночной хроматографиейэлюируя (0-40% гептанов/3:1 EtOAc:EtOH), с получением фенил-7-(дифторметокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (210 мг, выход 75,3%). ЖХМС m/z = 401,2 $[M+H]^+$

Методы получения 273–280

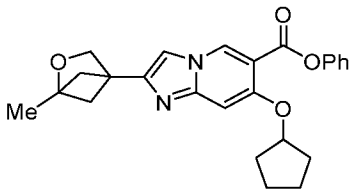
Соединения, указанные в следующей таблице, получали из подходящего бромида и фенилформиата, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 272.

№ получения	Структура / Наименование / Исходные материалы (SM) / Выход / Данные
273	

	Фенил 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM: 6-бром-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 231) 300 мг, выход 77,8%. ЖХМС m/z = 447,1 $[M+H]^+$
274	 фенил-7-метокси-8-метил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM: 6-бром-7-метокси-8-метил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 232) 350 мг, выход 94,5%. ЖХМС m/z = 379,2 $[M+H]^+$
275	 фенил-7-(метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM: 6-бром-7-(метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 233) 480 мг, выход 82,4%. ЖХМС m/z = 379,2 $[M+H]^+$
276	 фенил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-пропоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат SM: 6-бром-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-пропоксиимидазо[1,2-a]пиразин (Метод получения 235) 350 мг, выход 62,6%. ЖХМС m/z = 394,3 $[M+H]^+$
277	 фенил 8-(2,2-дифторэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат SM: 6-бром-8-(2,2-дифторэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин (Метод получения 237) 180 мг, выход 73,7%. ЖХМС m/z = 416,3 $[M+H]^+$

278	 Фенил-8-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксилат SM: 6-бром-8-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин (Метод получения 238) 170 мг, выход 76,3%. ЖХМС m/z = 406,2 $[M+H]^+$
279	 фенил-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксилат SM: 6-бром-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиразин (Метод получения 229) 270 мг, выход 81,0%. ЖХМС m/z = 412,2 $[M+H]^+$
280	 фенил-7-(метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилат SM: 6-бром-7-(метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин (Метод получения 234) 100 мг, выход 68,5%. ЖХМС m/z = 380,2 $[M+H]^+$

Метод получения 281: Фенил-7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат

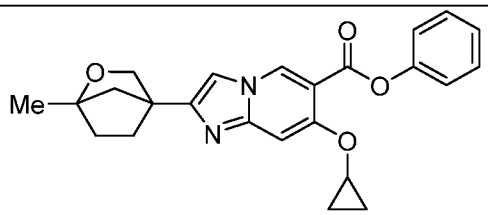
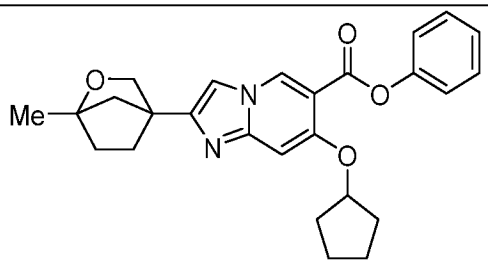
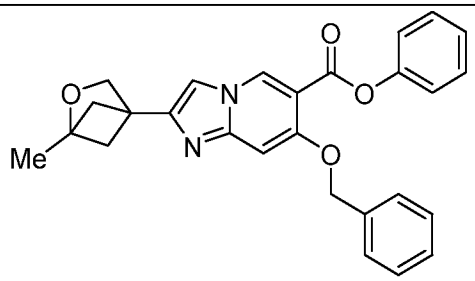


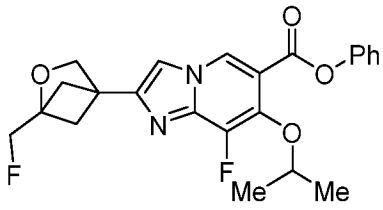
XantPhos-Pd-G3 (23,2 мг, 0,022 ммоль) добавляли к смеси 6-бром-7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (Метод получения 226, 282 мг, 0,747 ммоль), фенилформиата (469 мг, 3,84 ммоль) и TEA (151 мг, 1,49 ммоль) в MeCN (7,5 мл), смесь дегазировали N_2 и нагревали до 90 °C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили и выпаривали при пониженном давлении с

получением фенил-7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (250 мг, 80%). ЖХМС m/z = 419,2 $[M+H]^+$.

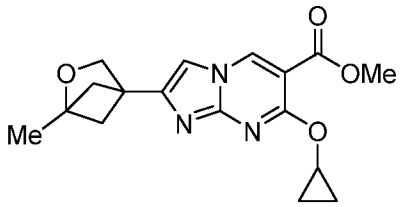
Методы получения 282–285

Следующие соединения получали из подходящего бромида и фенилформиата, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 281.

Метод получения №	Структура / Наименование / Исходный материал (SM) / Данные
282	 фенил-7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM: 6-бром-7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 227) ЖХМС m/z = 405,2 $[M+H]^+$
283	 фенил-7-циклопентилокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM: 6-бром-7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 228) ЖХМС m/z = 433,0 $[M+H]^+$
284	 фенил-7-(бензилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM: 7-(бензилокси)-6-бром-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 240) ЖХМС m/z = 441,1 $[M+H]^+$

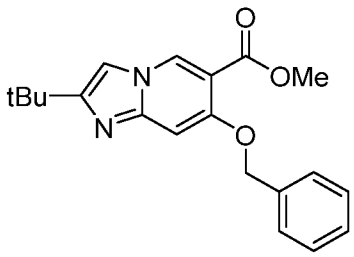
285	 фенил-8-фтор-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат SM: 6-бром-8-фтор-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 241) ЖХМС m/z = 429,0 $[M+H]^+$

Метод получения 286: Метил-7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилат



м-Толилформиат (51,6 мг, 0,423 ммоль) добавляли к смеси 6-бром-7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидина (Метод получения 223, 74 мг, 0,211 ммоль), Xantphos Pd G3 (10,9 мг, 10,57 мкмоль) и TEA (42,7 мг, 0,423 ммоль) в MeCN (528 мкл), и реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение ночи. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме, и остаток растворяли в MeOH (2,09 мл) и добавляли $NaHCO_3$ (176 мг, 2,09 ммоль). Смесь нагревали при 45 °C в течение ночи, охлаждали до комн. темп., фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата, (26,0 мг, выход 37,7%). ЖХМС m/z = 330,0 $[M+H]^+$

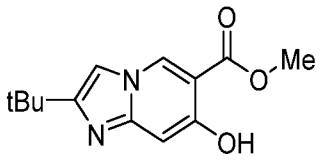
Метод получения 287: Метил-7-(бензилокси)-2-(трет-бутил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



7-(Бензилокси)-6-бром-2-(трет-бутил)имидазо[1,2-a]пиридин (Метод получения 239, 8,73 г, 24,30 ммоль) растворяли в MeCN (243 мл), фенилформиат (5,94 г, 48,60 ммоль) с последующим добавлением XantPhos-Pd-G3 (1,00 г, 0,97 ммоль) и TEA (4,92 г, 48,60 ммоль), смесь продували N_2, герметично закрывали и нагревали при 80 °C в течение 2 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc, органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле

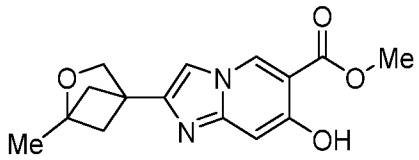
(0–100% EtOAc:гептанов) с получением фенил-7-(бензилокси)-2-(трет-бутил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата. Его обрабатывали MeOH и K_2CO_3, и смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением метил-7-(бензилокси)-2-(трет-бутил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата. ЖХМС m/z = 339,0 $[M+H]^+$

Метод получения 288: Метил-2-(трет-бутил)-7-гидроксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



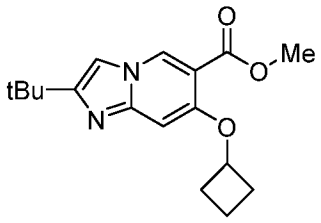
Pd/C (1,92 г, 1,80 ммоль, чистота 10%) с последующим добавлением формиата аммония (11,37 г, 180,3 ммоль) к раствору метил-7-(бензилокси)-2-(трет-бутил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 287, 6,10 г, 18,03 ммоль) в MeOH (180,3 мл), и реакционную смесь перемешивали при 50 °C в атмосфере N_2 в течение 10 мин. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Celite®, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-(трет-бутил)-7-гидроксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата. ЖХМС m/z = 249,0 $[M+H]^+$

Метод получения 289: Метил-7-гидрокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



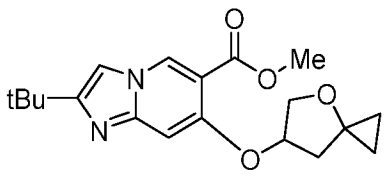
получали из фенил-7-(бензилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 284), следуя методике, описанной в методе получения 288. ЖХМС m/z = 289,1 $[M+H]^+$

Метод получения 290: Метил-2-(трет-бутил)-7-циклобутоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



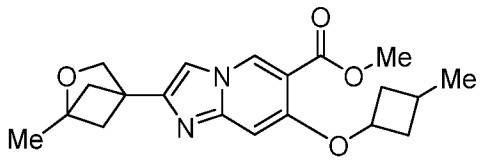
PPh_3 (на твердой подложке, 403,1 мг, 1,54 ммоль), циклобутанол (111,5 мг, 1,55 ммоль) и DIAD (293,2 мг, 1,45 ммоль) последовательно добавляли к раствору метил-2-(трет-бутил)-7-гидроксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 288, 240 мг, 0,97 ммоль) в ТГФ (10 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 0-65% EtOAc/гептанами, с получением метил-2-(трет-бутил)-7-циклобутоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата. ЖХМС m/z = 303,0 $[M+H]^+$

Метод получения 291: Метил-7-((4-оксаспиро[2.4]гептан-6-ил)окси)-2-(трет-бутил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



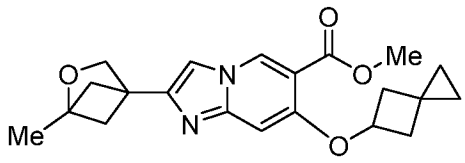
получали из метил-2-(трет-бутил)-7-гидроксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 288) и 4-оксаспиро[2.4]гептан-6-ола, следуя методике, описанной в методе получения 290. ЖХМС m/z = 345,0 $[M+H]^+$

Метод получения 292: Метил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-(3-метилциклобутокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



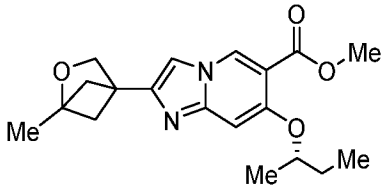
3-Метилциклобутанол (32 мкл, 0,693 ммоль) добавляли к раствору PPh_3 (146 мг, 0,554 ммоль) и DIAD (112 мг, 0,554 ммоль) в ТГФ (3,47 мл), и раствор перемешивали в течение 10 мин при комн. темп. Добавляли метил-7-гидрокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 289, 100 мг, 0,347 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc и объединенные органические экстракты выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc/гептанами (от 0/100 до 100/0), с получением метил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-(3-метилциклобутокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата. ЖХМС m/z = 357,0 $[M+H]^+$

Метод получения 293: Метил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-(спиро[2,3]гексан-5-илокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



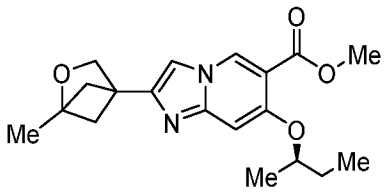
Получали из спиро[2,3]гексан-5-ола и метил-7-гидрокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 289), следуя методике, описанной в методе получения 292. ЖХМС m/z = 369,2 $[M+H]^+$

Метод получения 294: Метил-(S)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



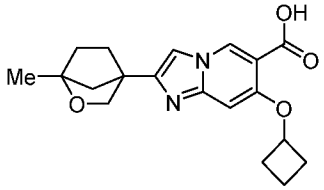
получали из (2R)-бутан-2-ола и метил-7-гидрокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 289), следуя методике, описанной в методе получения 292. ЖХМС m/z = 345,2 $[M+H]^+$

Метод получения 295: Метил-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



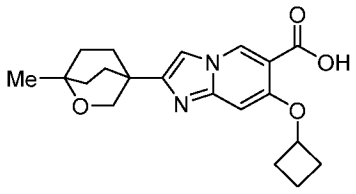
получали из (2S)-бутан-2-ола и метил-7-гидрокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 289), следуя методике, описанной в методе получения 292. ЖХМС m/z = 345,2 $[M+H]^+$

Метод получения 296: 7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



NaOH (1 M, 2,36 мл) добавляли к раствору фенил-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 270, 493 мг, 1,18 ммоль) в MeOH (2 мл) и ТГФ (2 мл), и смесь перемешивали при 40 °C в течение 4,5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали прибавлением 1N HCl (2,36 мл) и полученный прозрачный раствор концентрировали и лиофилизировали в течение 72 ч с получением 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС m/z = 343,1 $[M+H]^+$

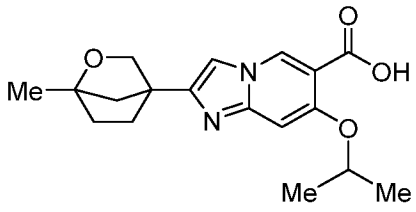
Метод получения 297: 7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



К раствору фенил-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 271, 587 мг, 1,36 ммоль) в MeOH (2 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли NaOH (1 M, 2,80 мл), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 4,5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью 1N HCl (2,8 мл), полученную смесь концентрировали и лиофилизировали в течение ночи с получением 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-

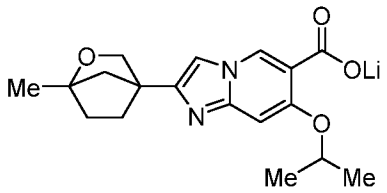
карбоновой кислоты, 668 мг в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС m/z = 357,2 $[M+H]^+$

Метод получения 298: 7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



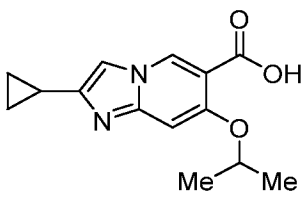
Смесь метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 256, 542 мг, 1,57 ммоль) и 1M NaOH (3,15 мл) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл) перемешивали при комн. темп. 1,5 ч. Смесь подкисляли до pH 3, используя 1N HCl, концентрировали в вакууме, и остаток лиофилизировали с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты, 680 мг . ЖХМС m/z = 331,1 $[M+H]^+$

Метод получения 298AL 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат лития



Смесь метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 256, 8,10 г, 23,52 ммоль), $LiOH.H_2O$ (987 мг, 23,52 ммоль), ТГФ (100 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали при комн. темп. 16 ч. Растворитель выпаривали *в вакууме*, и остаток перекристаллизовали из ТГФ/гексана (20/100 мл) с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата лития (7,20 г, 85%). ЖХМС m/z = 331,0 $[M-Li+H]^+$.

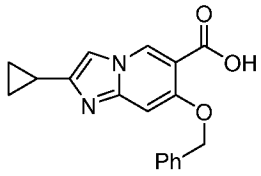
Метод получения 299: 2-Циклопропил-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



Смесь метил-2-циклопропил-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 254, 14 г, 51,04 ммоль), NaOH (3,06 г, 76,56 ммоль), MeOH (50 мл) и H_2O (100 мл) перемешивали при 40 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли H_2O (100 мл), смесь обрабатывали активированным углем (2 г), а затем фильтровали. Фильтрат подкисляли конц. HCl до pH 4-5 и выпаривали досуха *в вакууме* и остаток подвергли азеотропной перегонке с EtOH (100 мл). Остаток перекристаллизовали

из MeCN (150 мл) с получением 2-циклопропил-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (6,30 г, 43%). ЖХМС m/z = 261,4 $[M+H]^+$

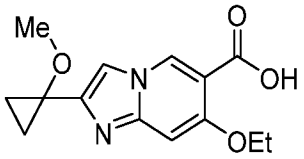
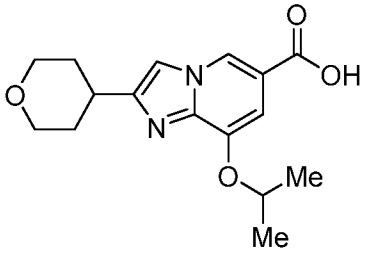
Метод получения 300: 7-(Бензилокси)-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота

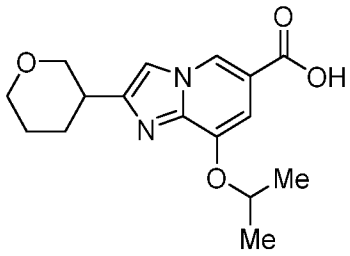
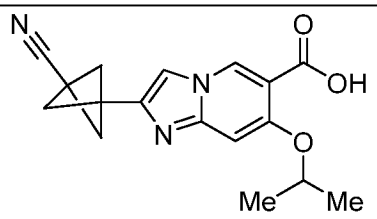
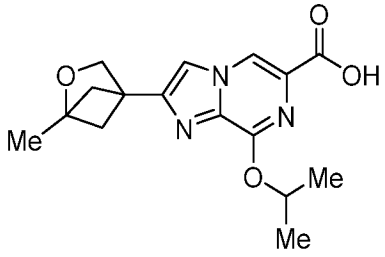


Смесь метил-7-(бензилокси)-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 255, 8,5 г, 26,37 ммоль), NaOH (1,58 г, 39,55 ммоль), H_2O (100 мл) и MeOH (50 мл) перемешивали при 40 °C в течение 14 ч. Летучие вещества удаляли выпариванием *в вакууме* и добавляли H_2O (50 мл) и активированный уголь (2 г), и смесь сразу фильтровали. Фильтрат подкисляли конц. HCl до pH 3-4, и осадок собирали фильтрацией с получением 7-(бензилокси)-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (7,0 г, 86%). ЖХМС m/z = 309,0 $[M+H]^+$.

Методы получения 301–305

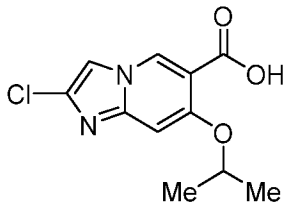
К раствору подходящего метилового сложного эфира (1,0 экв.) в воде/MeOH (1/1 об./об.) добавляли NaOH (3,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли водой и pH приводили до 3 , используя 1M водн. HCl. Смесь лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Метод получения №	Структура / Наименование / Исходный материал (SM) / Выход / Данные
301	 7-этокси-2-(1-метоксициклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: метил-7-этокси-2-(1-метоксициклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 244) 800 мг, неочищенный в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 276,9 $[M+H]^+$
302	 8-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: метил-8-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-

	карбоксилат (Метод получения 247) 600 мг, неочищенный в виде коричневого твердого вещества
303	 8-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: метил-8-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 248) 1,00 г, неочищенный в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z = 305,2 $[M+H]^+$
304[A]	 2-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: метил-2-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 246) 120 мг, выход 86,8% в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,45 (д, 6H), 2,70 (с, 6H), 4,88 (с,1H), 7,12 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,92 (с, 1H)
305	 8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота SM: метил-8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат (Метод получения 250) коричневое твердое вещество, 260 мг, выход 87,3%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,45 (д, 6H), 1,50 (с, 3H), 1,88-1,90 (м, 2H), 2,11–2,16 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 5,74-5,91 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,55 (с, 1H).

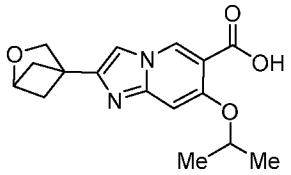
A Раствор нейтрализовали водн. $KHSO_4$, вместо HCl

Метод получения 306: 2-Хлор-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



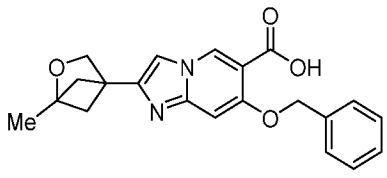
Фенилформиат (158,6 мг, 1,30 ммоль), XantPhos-Pd-G3 (67,1 мг, 0,065 ммоль) и TEA (131,4 мг, 1,30 ммоль) добавляли к раствору 6-бром-2-хлор-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридина (Метод получения 213, 188 мг, 0,649 ммоль) в MeCN (6,49 мл), смесь продували N_2 и нагревали при 80 °C в течение 2 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток обрабатывали большим избытком Na_2CO_3 в MeOH при 50 °C. Смесь фильтровали,фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюируя 0–100% EtOAc-гептанами. Продукт (130 мг, 0,484 ммоль) растворяли в MeOH (1,0 мл), ТГФ (4,0 мл) и воде (2,0 мл), добавляли $LiOH.H_2O$ (57,9 мг, 2,42 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Смесь подкисляли до pH 2, используя 1N HCl водн., экстрагировали EtOAc и объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией с обращенной фазой на колонке со смолой SCX, промывая MeOH (3 x объем колонки) и элюируя 2N NH_3 в MeOH с получением 2-хлор-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты. ЖХМС m/z = 254,9 $[M+H]^+$

Метод получения 307: 2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



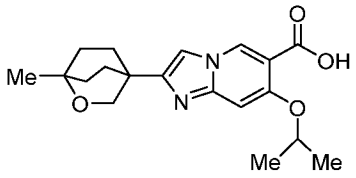
Смесь метил-2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 261, 1,65 г, 5,22 ммоль), $LiOH.H_2O$ (218,8 мг, 5,22 ммоль) в ТГФ (50 мл) и воде (5 мл) перемешивали при комн. темп. 16 ч. ТГФ удаляли *в вакууме*, H_2O (50 мл) и добавляли активированный уголь (1 г), и смесь фильтровали. Фильтрат подкисляли конц. HCl до pH 3-4, и остаток фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе с получением 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (1,30 г, выход 76,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 303,0 $[M+H]^+$

Метод получения 308: 7-(Бензилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



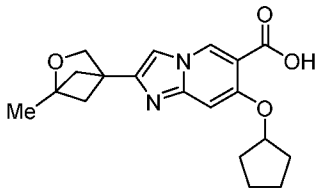
получали в виде желтого твердого вещества из метил-7-(бензилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 263), 11,2 г, выход 69%, следуя методике, описанной в методе получения 307. ЖХМС m/z = 365,0 $[M+H]^+$

Метод получения 309: 7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



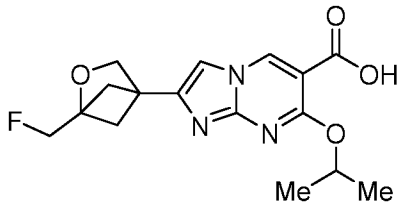
Смесь метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 257, 400 мг, 1,12 ммоль) и $LiOH.H_2O$ (94 мг, 2,23 ммоль) в MeOH (0,55 мл), ТГФ (4 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Смесь нейтрализовали 4 M HCl в диоксане и выпаривали досуха *в вакууме* и сушили под высоким вакуумом с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (384 мг, неочищенная). ЖХМС m/z = 345,2 $[M+H]^+$

Метод получения 310: 7-(Циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



$LiOH.H_2O$ (71,5 мг, 2,99 ммоль) добавляли к смеси фенил-7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 281, 250 мг, 0,597 ммоль) в ТГФ (4 мл), MeOH (1 мл) и воде (1 мл), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли до прибл. pH = 2 с помощью 1N HCl и выпаривали досуха. Остаток очищал ионообменной колонкой SCX с получением 7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (205 мг, 100%). ЖХМС m/z = 343,2 $[M+H]^+$

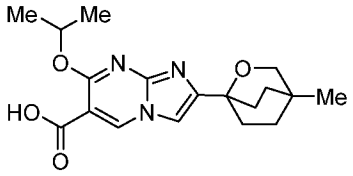
Метод получения 311: 2-(1-(Фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота



Смесь изопропил-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата (Метод получения 267, 170 мг, 0,450 ммоль) и $LiOH.H_2O$ (37,8 мг, 0,901 ммоль) в MeOH (0,45 мл), ТГФ (3,2 мл) и воде (0,8 мл) перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Смесь

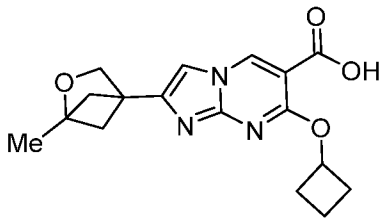
нейтрализовали 4 М HCl в диоксане и выпаривали досуха *в вакууме* и сушили в высоком вакууме с получением 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (151 мг, предположительно 100%). ЖХМС m/z = 336,1 $[M+H]^+$

Метод получения 312: 7-Изопропокси-2-(4-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота



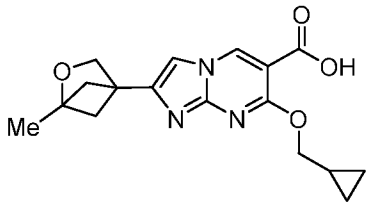
Смесь изопропил-7-изопропокси-2-(4-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата (Метод получения 268, 700 мг, 1,81 ммоль) и $LiOH.H_2O$ (152 мг, 3,61 ммоль) в MeOH (0,3 мл), ТГФ (2 мл) и H_2O (0,5 мл) перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Смесь нейтрализовали 4 М HCl в диоксане и выпаривали досуха *в вакууме* с получением 7-изопропокси-2-(4-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (634 мг, предполагали 100%). ЖХМС m/z = 346,1 $[M+H]^+$.

Метод получения 313: 7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота



$LiOH.H_2O$ (59,2 мг, 2,47 ммоль) добавляли к раствору метил-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата (Метод получения 243, 283 мг, 0,824 ммоль) в MeOH (3 мл) и воде (3 мл), и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Смесь разбавляли насыщенной водн. HCl до pH = 7, затем концентрировали *в вакууме.* Остаток совместно выпаривали с толуолом с получением 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислотой (200 мг, выход 67,0%) в виде черного масла. ЖХМС m/z = 330,2 $[M+H]^+$

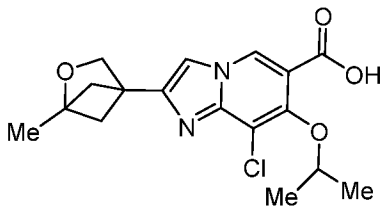
Метод получения 314: 7-(Циклопропилметокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота



получали в виде коричневого твердого вещества, 450 мг, выход 89,8%, из метил-7-(циклопропилметокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата (Метод получения 251),

следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 313, за исключением того, что остаток перекристаллизовывали из воды. ЖХМС m/z = 329,9 $[M+H]^+$

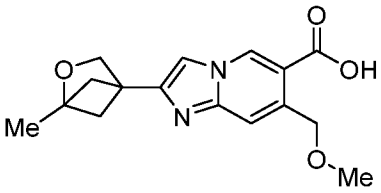
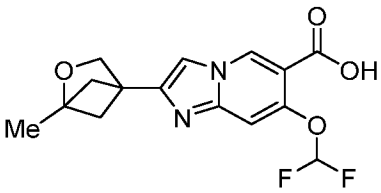
Метод получения 315: 8-Хлор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота

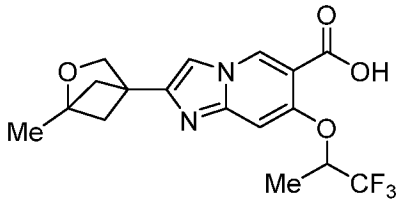
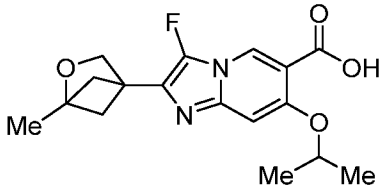
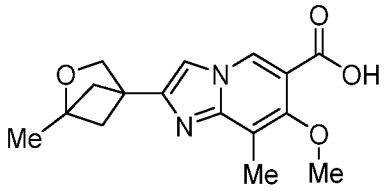
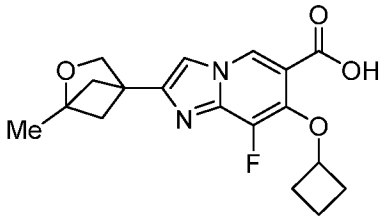
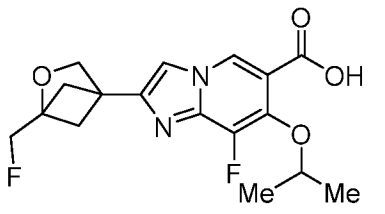


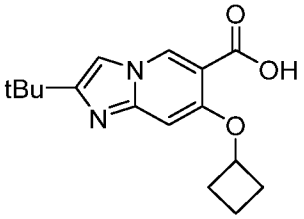
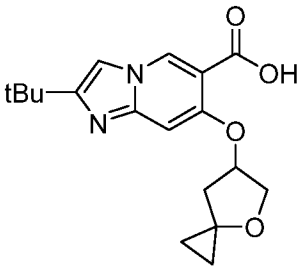
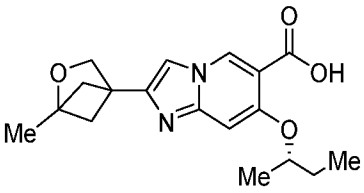
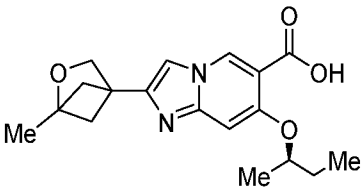
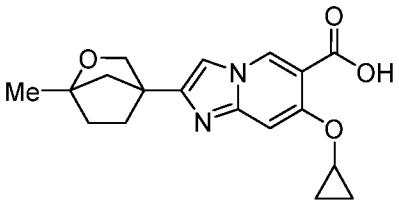
получали, 410 мг, в виде коричневого твердого вещества, из изопропил-8-хлор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 266), следуя методике, описанной в методе получения 313. ЖХМС m/z = 350,9 $[M+H]^+$

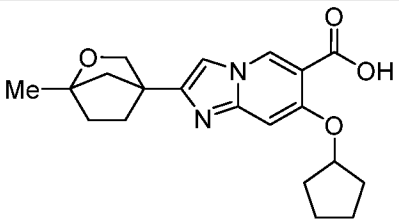
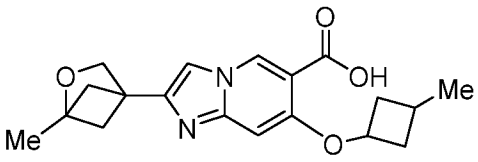
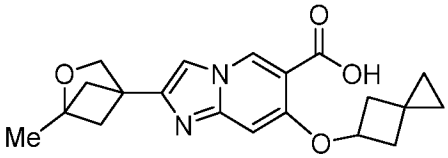
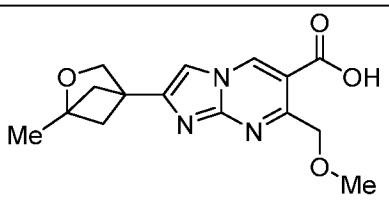
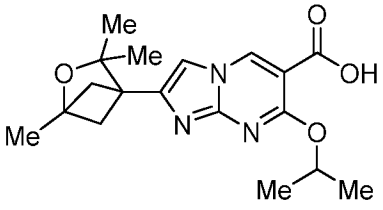
Методы получения 316–340

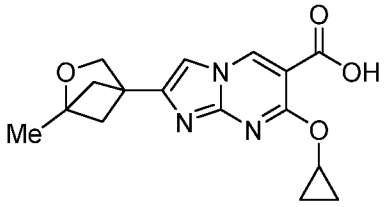
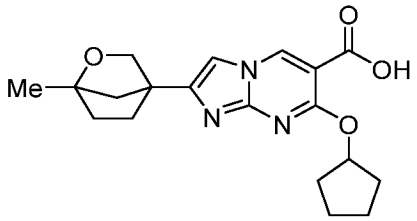
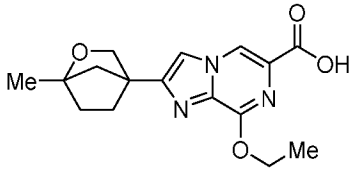
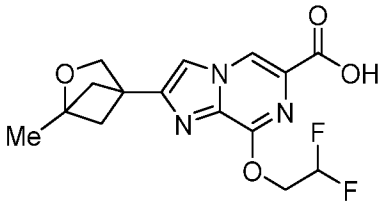
$LiOH.H_2O$ (от 2 до 10 экв.) добавляли к раствору подходящего сложного эфира (1 экв.) в MeOH/ТГФ/H_2O (от 1/1 до 8/1 до 2, об./об./об.), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 16 ч. Смесь нейтрализовали 4M HCl, и раствор выпаривали при пониженном давлении с получением желаемого соединения.

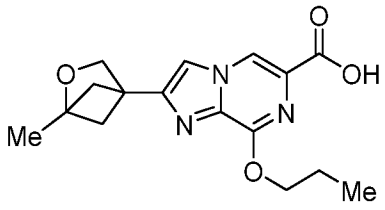
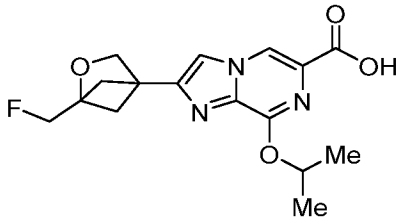
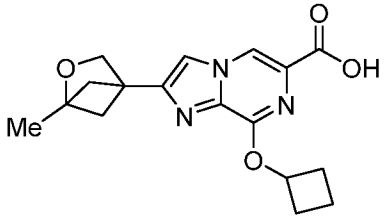
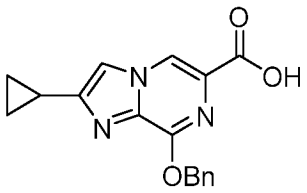
№ получения	Структура / Наименование / Исходный материал (SM) / Выход / Данные
316	 7-(метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: фенил-7-(метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 275) ЖХМС m/z = 303,1 $[M+H]^+$
317	 7-(дифторметокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: фенил-7-(дифторметокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 272). ЖХМС m/z = 325,0 $[M+H]^+$

318	 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: фенил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 273) ЖХМС m/z = 371,1 $[M+H]^+$
319[A]	 3-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: метил-3-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 269) ЖХМС m/z = 335,2 $[M+H]^+$
320[A]	 7-метокси-8-метил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: фенил-7-метокси-8-метил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 274) ЖХМС m/z = 303,1 $[M+H]^+$
321	 7-циклобутокси-8-фтор-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: метил-7-циклобутокси-8-фтор-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 249) 259 мг, неочищенное, в виде коричневого твердого вещества.
322[B]	 8-фтор-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: фенил 8-фтор-2-(1-(фторметил)-2-

	оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 285). ЖХМС m/z = 353,0 $[M+H]^+$
323[B]	 2-(трет-бутил)-7-циклобутоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: метил-2-(трет-бутил)-7-циклобутоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 290) ЖХМС m/z = 289,0 $[M+H]^+$
324[B]	 7-((4-оксаспиро[2.4]гептан-6-ил)окси)-2-(трет-бутил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: метил-7-((4-оксаспиро[2.4]гептан-6-ил)окси)-2-(трет-бутил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 291) ЖХМС m/z = 331,0 $[M+H]^+$
325[B]	 (S)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: метил-(S)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 294) ЖХМС m/z = 331,2 $[M+H]^+$
326[B]	 (R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: метил-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 295). ЖХМС m/z = 331,2 $[M+H]^+$
327[C]	

	7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: фенил-7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 282) ЖХМС m/z = 329,2 $[M+H]^+$
328	 7-циклопентилокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: фенил-7-циклопентилокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 283) ЖХМС m/z = 357,2 $[M+H]^+$
329	 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-(3-метилциклобутокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: метил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-(3-метилциклобутокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 292) ЖХМС m/z = 343,2 $[M+H]^+$
330	 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-(спиро[2,3]гексан-5-илокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота SM: метил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-(спиро[2,3]гексан-5-илокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 293) ЖХМС m/z = 355,2 $[M+H]^+$
331	 7-(метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота SM: фенил-7-(метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилат (Метод получения 280) ЖХМС m/z = 304,1 $[M+H]^+$
332[B]	

	7-изопропокси-2-(1,3,3-триметил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота SM: изопропил-7-изопропокси-2-(1,3,3-триметил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилат (Prep. 265)
333	 7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота SM: метил-7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилат (Метод получения 286) ЖХМС m/z = 316,0 $[M+H]^+$
334	 7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота SM: этил-7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилат (Метод получения 258) ЖХМС m/z = 358,2 $[M+H]^+$
335[A]	 8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота SM: метил-8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксилат (Метод получения 264) 970 мг, 71,7%. ЖХМС m/z = 318,1 $[M+H]^+$
336[A]	 8-(2,2-дифторэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота SM: фенил-8-(2,2-дифторэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксилат (Метод получения 277) ЖХМС m/z = 340,2 $[M+H]^+$

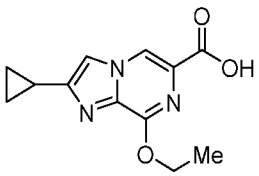
337[A]	 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-пропоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота SM: фенил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-пропоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат (Метод получения 276) ЖХМС m/z = 318,1 $[M+H]^+$
338[A]	 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота SM: фенил-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат (Метод получения 279) ЖХМС m/z = 336,1 $[M+H]^+$
339[A]	 8-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота SM: фенил-8-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат (Метод получения 278) ЖХМС m/z = 330,1 $[M+H]^+$
340[A]	 8-(бензилокси)-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота SM: метил-8-(бензилокси)-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат (Метод получения 260) ЖХМС m/z = 310,1 $[M+H]^+$

A-Водный раствор экстрагировали EtOAc, объединенные экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения

B-неочищенный продукт очищали ионообменной хроматографией SCX

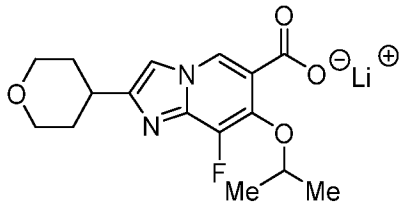
C неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, элюируя MeCN в воде при соответствующем градиенте.

Метод получения 341: 2-Циклопропил-8-этоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота



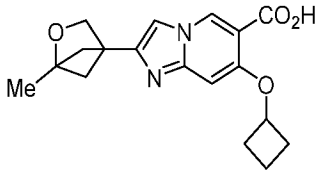
К раствору метил-2-циклопропил-8-этоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилата (Метод получения 259, 381 мг, 1,46 ммоль) в MeOH (2 мл), ТГФ (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли LiOH.H_2O (306,3 мг, 7,30 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 22 °C в течение 16 ч. Смесь нейтрализовали 1M HCl, затем концентрировали в вакууме с получением водного слоя. Его экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 2-циклопропил-8-этоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты (353 мг, выход 97,9%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС m/z = 248,1 $[M+H]^+$

Метод получения 342: 8-Фтор-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат лития



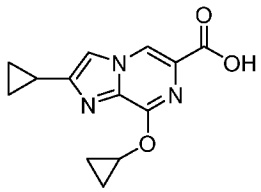
Смесь метил-8-фтор-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 253, 60 мг, 178,38 мкмоль) и LiOH.H_2O (12,8 мг, 0,535 ммоль) в MeOH (595 мкл), H_2O (595 мкл) и ТГФ (595 мкл) перемешивали в течение ночи. Раствор выпаривали при пониженном давлении с получением 8-фтор-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата лития. ЖХМС m/z = 323,0 $[M-Li+H]^+$

Метод получения 343: 7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



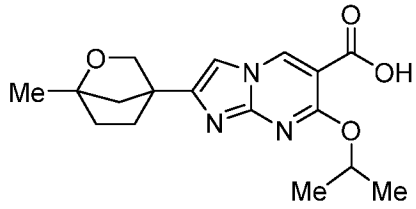
Смесь метил-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 262, 4,50 г, 13,14 ммоль) и LiOH.H_2O (606 мг, 14,45 ммоль) в ТГФ (90 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали при комн. темп. 14 ч. ТГФ удаляли выпариванием H_2O (50 мл) и добавляли активированный уголь (1 г), и смесь сразу фильтровали. Фильтрат подкисляли до pH 5–6 с помощью соляной кислоты, и собирали осадок фильтрацией, промывали водой и сушили на воздухе. Остаток перекристаллизовали из MeCN (50 мл) с получением 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (3,20 г, 63%). ЖХМС m/z = 329,2 $[M+H]^+$

Метод получения 344: 8-Циклопропокси-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота



К раствору метил-8-бром-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилата (Метод получения 242, 437,0 мг, 1,48 ммоль) и циклопропанола (784,0 мг, 13,50 ммоль) в H_2O (2 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (186,3 мг, 4,44 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 22 °C в течение 16 ч. Смесь нейтрализовали 1M HCl (1M) и концентрировали в вакууме с получением водного слоя. Его экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенное твердое вещество очищали колоночной хроматографией (0–100% 3:1 EtOAc: EtOH в гептанах) с получением 8-циклопропокси-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты (74 мг, выход 19,3%) в виде светло желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 260,0 $[M+H]^+$

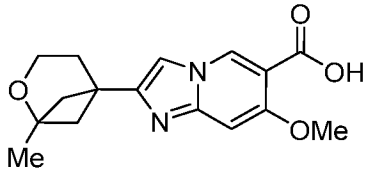
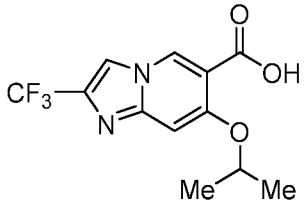
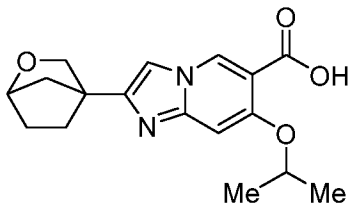
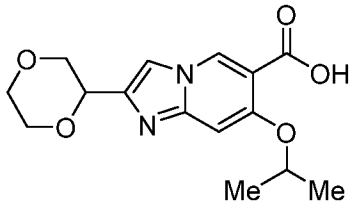
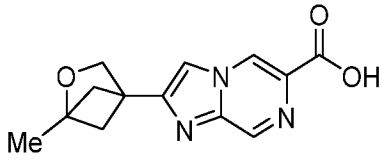
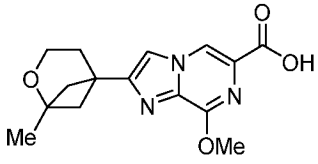
Метод получения 345: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота

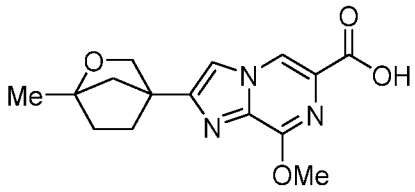
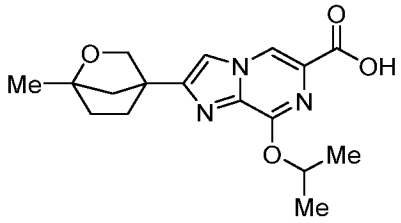
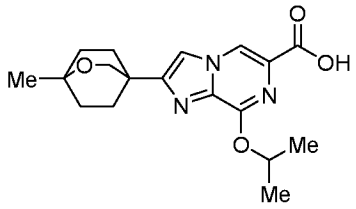
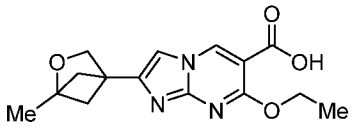
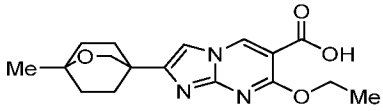


Часть A: Смесь 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она (Метод получения 171, 559,4 мг, 2,40 ммоль), изопропил-2-амино-4-изопропоксипиримидин-5-карбоксилата (Метод получения 206, 478,5 мг, 2,0 ммоль) и $NaHCO_3$ (504,1 мг, 6,0 ммоль) в MeCN (6,0 мл) и толуоле (4,0 мл) нагревали при 90 °C в течение ночи. Охлажденную смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором, слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc/гептанами (от 50/50 до 100/0) с получением изопропил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата, в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ : 1,39 (д, 6H), 1,45 (д, 6H), 1,47 (с, 3H), 1,76-2,21(м, 6H), 3,91 (д, 1H), 4,04 (дд, 1H), 5,23 (тд, 1H), 5,52 (квин., 1H), 7,48 (с, 1H), 9,15 (с, 1H)

Часть B: Раствор изопропил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата (275 мг, 0,736 ммоль) в 1M NaOH (736 мкл), ТГФ (2,0 мл) и MeOH (2,0 мл) перемешивали при комн. темп. 2 ч. Смесь подкисляли до pH 3, используя 1N HCl, раствор выпаривали при пониженном давлении, и твердое вещество лиофилизировали с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде белого порошка. ЖХМС m/z = 332,2 $[M+H]^+$

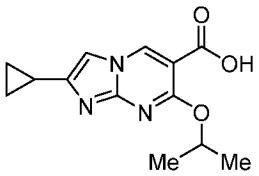
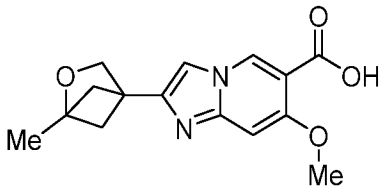
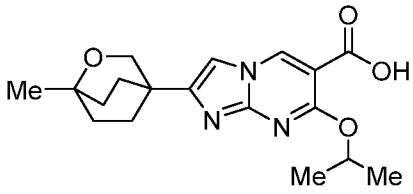
Следующие карбоновые кислоты получали по аналогии с методикой, описанной для получения 298, или как описано на Схеме II, из соединений формул (V) и (VIII), где PG представляет собой Me.

Метод получения №	Структура/наименование
346	 7-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 303,1 $[M+H]^+$
347	 7-изопропокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 289,0 $[M+H]^+$
348	 2-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 317,1 $[M+H]^+$
349	 2-(1,4-диоксан-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 307,1 $[M+H]^+$
350	 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 260,0 $[M+H]^+$
351	 8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 304,1 $[M+H]^+$

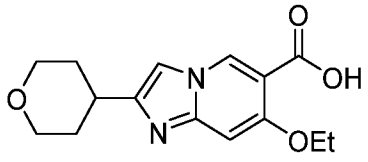
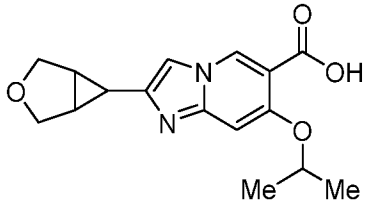
352	 8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,48 (с, 3H), 1,78-2,25 (м, 6H), 3,91- 4,16 (м, 2H), 4,24 (с, 3H), 7,54 (шир. д, 1H), 8,62 (шир. с, 1H)
353	 8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 332,2 $[M+H]^+$
354	 8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 346,2 $[M+H]^+$
355	 7-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 304,1 $[M+H]^+$
356	 7-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 332,1 $[M+H]^+$

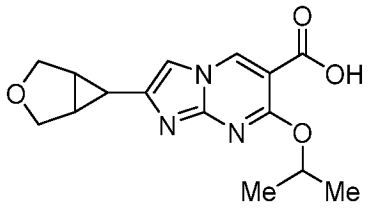
Следующие карбоновые кислоты получали по аналогии с методикой, описанной для получения 312, или как описано на Схеме II, из соединений формул (V) и (VIII), где PG представляет собой изопропил.

№ получения	Структура/Наименование/Данные

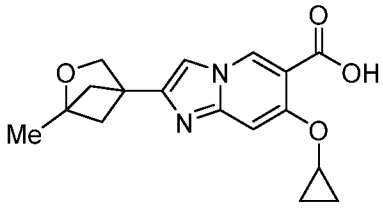
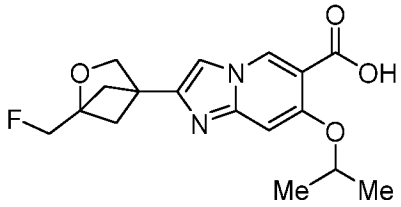
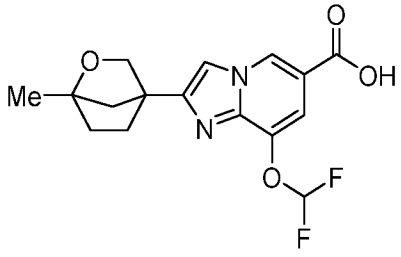
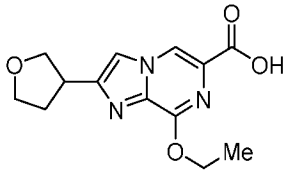
357	 2-циклопропил-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 262,1 $[M+H]^+$
358	 7-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 289,1 $[M+H]^+$
359	 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 346,1 $[M+H]^+$

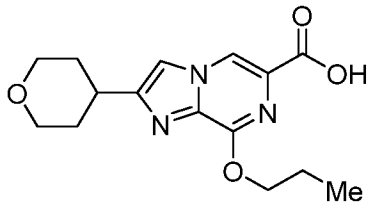
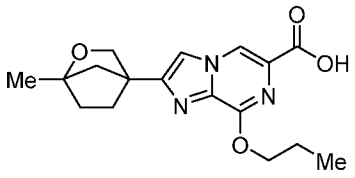
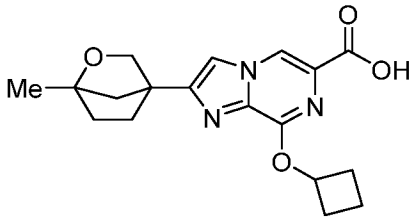
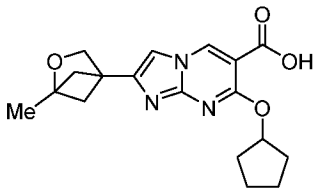
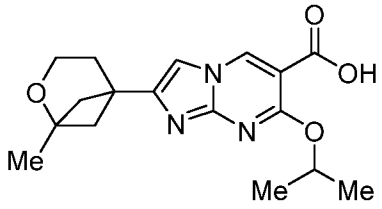
Следующие карбоновые кислоты получали по аналогии с методикой, описанной для получения 313, или как описано на Схеме II, из соединений формул (IV), (VII) и (VIII), где PG представляет собой метил.

Метод получения №	Структура/Наименование/Данные
360	 7-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 290,9 $[M+H]^+$
361	 2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота

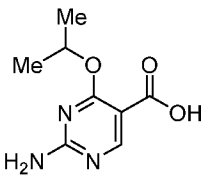
362	 2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 304,1 $[M+H]^+$

Следующие карбоновые кислоты получали по аналогии с методикой, описанной для получения 310, или как описано на Схеме II, из соединений формул (IV), (VII) и (VIII), где PG представляет собой фенил.

Метод получения №	Структура/Наименование/Данные
363	 7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 315,2 $[M+H]^+$
364	 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 335,1 $[M+H]^+$
365	 8-(дифторметокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 339,1 $[M+H]^+$
366	 8-этокси-2-(тетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 278,0 $[M+H]^+$

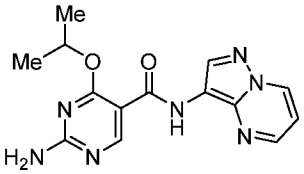
367	 8-пропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 306,2 $[M+H]^+$
368	 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-8-пропоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 332,2 $[M+H]^+$
369	 8-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 344,2 $[M+H]^+$
370	 7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 344,2 $[M+H]^+$
371	 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота ЖХМС m/z = 332,2 $[M+H]^+$

Метод получения 372: 2-Амино-4-изопропоксипиримидин-5-карбоновая кислота



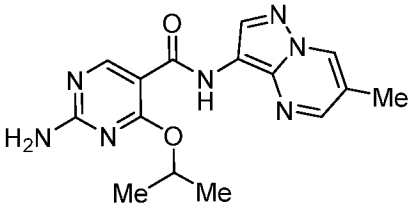
К раствору изопропил-2-амино-4-изопропоксипиримидин-5-карбоксилата (Метод получения 206, 239 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли NaOH (1 М, 2 мл), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 дней. Реакционную смесь подкисляли до pH 3~4 прибавлением 1N HCl, выпаривали досуха и лиофилизировали с получением 2-амино-4-изопропоксипиримидин-5-карбоновой кислоты в виде бледно-коричневого порошка (314 мг, 100%). ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOH-d_4) δ: 1,39 (д, 6H), 5,51 (квин., 1H), 8,60 (с, 1H).

Метод получения 373: 2-Амино-4-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



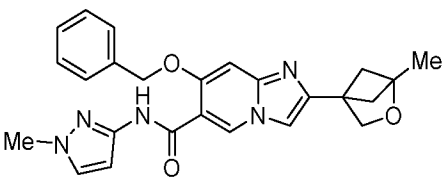
HATU (100 мг, 0,263 ммоль) и DIPEA (129 мг, 1,0 ммоль) добавляли к 2-амино-4-изопропоксипиримидин-5-карбоновой кислоте (Метод получения 372, 78,5 мг, 0,250 ммоль) и пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амину (35,2 мг, 0,263 ммоль) в ДМФА (1,5 мл), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток растирали с MeCN/EtOAc/водой. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой, MeCN и EtOAc с получением 2-амино-4-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (58 мг, 74%). ЖХМС m/z = 314,1 $[M+H]^+$.

Метод получения 374: 2-Амино-4-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



получали в виде коричневого твердого вещества, 173 мг, выход 70,5%, из 2-амино-4-изопропоксипиримидин-5-карбоновой кислоты (Метод получения 372) и 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 373. ЖХМС m/z = 328,1 $[M+H]^+$

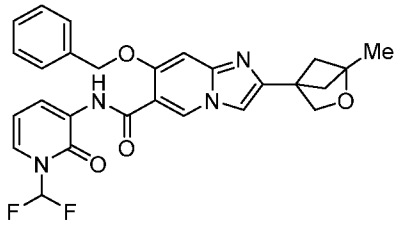
Метод получения 375: 7-(Бензилокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



К раствору 7-(бензилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 308, 3,0 г, 8,23 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли HATU (3,77 г, 9,88 ммоль), DIPEA (3,19 г, 24,69 ммоль) и 1-метилпиразол-3-амин (879,2 мг, 9,05 ммоль), и смесь перемешивали

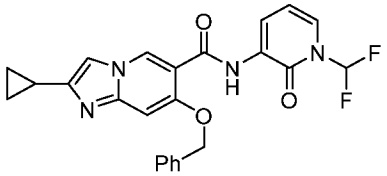
при комн. темп. в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали H_2O (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме с получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество перекристаллизовали из H_2O (50 мл), и осадок собирали фильтрацией, промывали H_2O и сушили на воздухе с получением 7-(бензилокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида в виде белого твердого вещества (2,90 г, 77,0%). ЖХМС m/z = 444,2 $[M+H]^+$

Метод получения 376: 7-(Бензилокси)-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



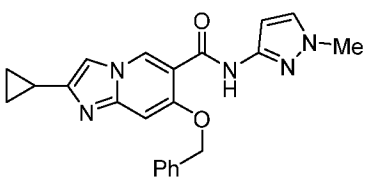
получали в виде белого твердого вещества (3,0 г, 72%) из 7-(бензилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 308) и 3-амино-1-(дифторметил)пиридин-2-она, используя метод, аналогичный тому, который был описан для получения 375. ЖХМС m/z = 507,2 $[M+H]^+$

Метод получения 377: 7-(Бензилокси)-2-циклопропил-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



получали в виде белого твердого вещества, 2,65 г, выход 60%, из 3-амино-1-(дифторметил)пиридин-2-она и 7-(бензилокси)-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 300), следуя методике, описанной в методе получения 375. ЖХМС m/z = 451,2 $[M+H]^+$.

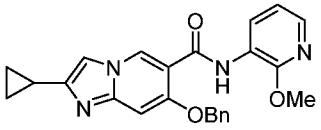
Метод получения 378: 7-(Бензилокси)-2-циклопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



К раствору 7-(бензилокси)-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 300, 3,0 г, 9,73 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли CDI (1,89 г, 11,68 ммоль) и TEA (1,08 г, 10,7 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 90 °C. 1-Метилпиразол-3-амин (1,04 г, 10,7 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали при 100 °C в течение 72 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха

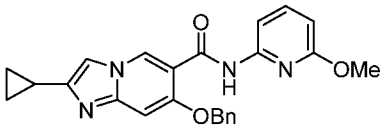
в вакууме, и остаток обрабатывали H_2O (50 мл) с охлаждением. Полученный осадок собирали фильтрацией и промывали гексаном с получением 7-(бензилокси)-2-циклопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (2,30 г, 56%). ЖХМС m/z = 388,0 $[M+H]^+$.

Метод получения 379: 7-(Бензилокси)-2-циклопропил-N-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



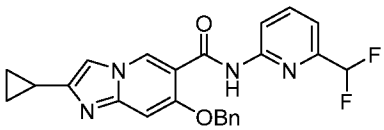
Метансульфонилхлорид (40,8 мг, 0,357 ммоль) добавляли по каплям к раствору 7-(бензилокси)-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 300, 100 мг, 0,324 ммоль) и TEA (37,7 мг, 0,373 ммоль) в MeCN (5 мл) при -15 °C. Реакционную смесь нагревали до 0 °C в течение 0,5 ч и добавляли 2-метоксипиридин-3-амин (60,4 мг, 0,487 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 48 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха *в вакууме с получением* 7-(бензилокси)-2-циклопропил-N-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида в виде желтого масла (80 мг, неочищенное). ЖХМС m/z = 415,2 $[M+H]^+$

Метод получения 380: 7-(Бензилокси)-2-циклопропил-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



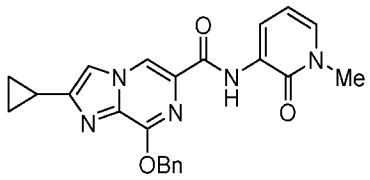
Метансульфонилхлорид (1,23 г, 10,70 ммоль) добавляли по каплям к раствору 7-(бензилокси)-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 300, 3,0 г, 9,73 ммоль) и TEA (1,13 г, 11,19 ммоль) в MeCN (50 мл) при -15 °C. Реакционную смесь нагревали до 0 °C в течение 0,5 ч, а затем добавляли 6-метоксипиридин-2-амин (2,42 г, 19,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 72 ч, разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток перекристаллизовали из EtOH/H_2O (20 мл/60 мл) и твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой (20 мл) с получением 7-(бензилокси)-2-циклопропил-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида в виде белого твердого вещества (2,10 г, выход 52,0%). ЖХМС m/z = 415,0 $[M+H]^+$.

Метод получения 381: 7-(Бензилокси)-2-циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



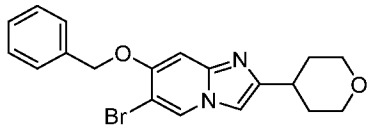
получали из 7-(бензилокси)-2-циклопропил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 300) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амина, используя метод, аналогичный тому, который был описан для получения 380. ЖХМС m/z = 435,2 $[M+H]^+$.

Метод получения 382: 8-(Бензилокси)-2-циклопропил-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид



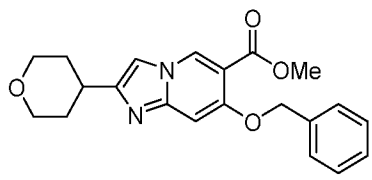
К смеси 3-амино-1-метилпиридин-2-она (516,7 мг, 4,16 ммоль), 8-(бензилокси)-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 340, 1,03 г, 3,33 ммоль) в пиридине (11 мл) добавляли T3P® (6,36 г, 9,99 ммоль, 50% EtOAc раствор), и реакционную смесь закрывали крышкой и перемешивали при 22 °C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc и водой, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (5 мл x 3), объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, и фильтровали. Фильтрат выпаривали *в вакууме*, и остаток очищали автоматической системой очистки Isco (0-50% 3:1 EtOAc: EtOH в гептанах) с получением 8-(бензилокси)-2-циклопропил-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида (712 мг, выход 51,4%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС m/z = 416,2 $[M+H]^+$

Метод получения 383: 7-(Бензилокси)-6-бром-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин



К раствору 4-(бензилокси)-5-бромпиридин-2-амина гидробромида (Метод получения 199A, 20,0 г, 55,6 ммоль) и $NaHCO_3$ (14,5 г, 172 ммоль) в EtOH (280 мл), добавляли 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-он (11,5 г, 55,6 ммоль), и реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Дополнительно добавляли 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-он (5,75 г, 27,8 ммоль), и реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение дополнительных 24 ч. Охлажденную смесь фильтровали через Celite®, фильтрат выливали в гептаны (3,5 л), и полученную суспензию перемешивали в течение 1 часа при комн. темп. Смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт перемешивали в TBME (70 мл), твердое вещество отфильтровали, промывали небольшим количеством TBME и сушили *в вакууме*, с получением 7-(бензилокси)-6-бром-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (16,4 г, 76%) в виде желтого твердого вещества.

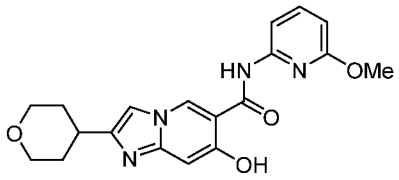
Метод получения 384: Метил-7-(бензилокси)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



Смесь 7-(бензилокси)-6-бром-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридина (Метод получения 383, 11,0 г, 28,4 ммоль), PPh_3 (1,07 г, 4,06 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (740 мг, 3,29 ммоль), TEA (11,0 мл, 78,7 ммоль) в MeOH

(160 мл) продували CO (5× 10 бар) в автоклаве. В автоклав загружали CO (10 бар) и нагревали при 120 °C в течение 3 ч. Автоклав охлаждали до 50 °C, заполняли CO (10,0 бар) и продолжали перемешивание при 120 °C в течение 17 ч. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме, остаток суспендировали в ДХМ (250 мл) и фильтровали через Celite®, промывая ДХМ (2× 20 мл). Фильтраты промывали насыщ. водн. NH_4Cl (150 мл), водный слой экстрагировали ДХМ (3× 50 мл), органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с помощью автоматизированной системы, очистки элюируя ДХМ/MeOH с получением метил-7-(бензилокси)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (6,24 г, 47,0%). ЖХМС m/z = 367,2 $[M+H]^+$

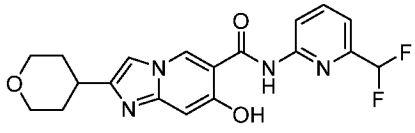
Метод получения 385: 7-Гидрокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



Часть A: nBuLi (5,8 мл, 2,5 M в гексанах) добавляли к раствору 6-метоксипиридин-2-амина (2,03 г, 16 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78 °C в атмосфере Ar , и полученный темно-коричневый раствор перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Раствор метил-7-(бензилокси)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 384, 2,40 г, 6,5 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли через шприц, и раствор перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl (50 мл), и органическую фазу отделяли и выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток перекристаллизовывали из EtOAc/Hex с получением 7-(бензилокси)-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (2,2 г, 73%).

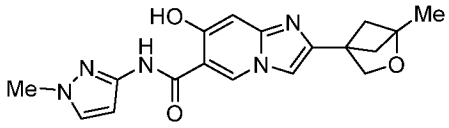
Часть B: Pd/C (5% на угле, 72 мг) добавляли к раствору 7-(бензилокси)-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамиду (2,2 г, 4,8 ммоль) в MeOH (100 мл). Реакционную смесь деоксигенировали и насыщали H_2, а затем перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха *в вакууме*, и остаток переносили в горячий ДМФА (100 мл). Катализатор удаляли фильтрацией, и фильтрат выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток промывали MeOH (50 мл), водой (150 мл) и сушили с получением 7-гидрокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (0,56 г, 31,6%). ЖХМС m/z = 369,0 $[M+H]^+$

Метод получения 386: *N*-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



получали из метил-7-(бензилокси)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 384) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амина, используя 2-х стадийный метод, аналогичный тому, который был описан для получения 385. ЖХМС m/z = 389,2 $[M+H]^+$.

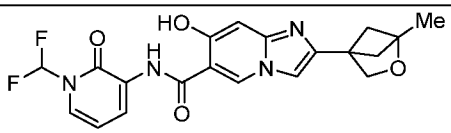
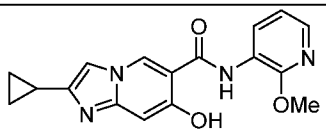
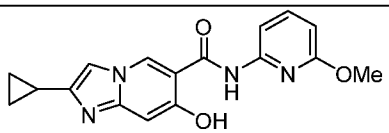
Метод получения 387: 7-Гидрокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид

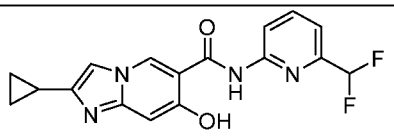
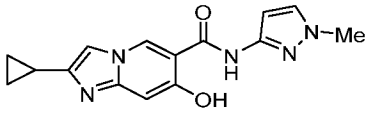
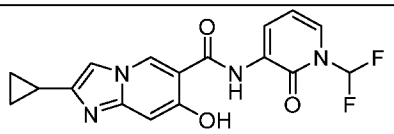


К раствору 7-(бензилокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (Метод получения 375, 2,90 г, 6,54 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляли Pd/C (348 мг, чистота 10%), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в атмосфере H_2 в течение 6 ч. Твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат выпаривали досуха *в вакууме* с получением 7-гидрокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (2,25 г, 97%). ЖХМС m/z = 354,2 $[M+H]^+$

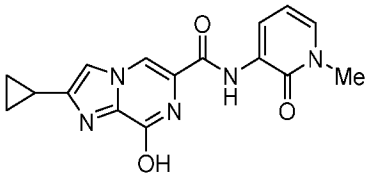
Методы получения 388–393

Следующие соединения получали из соответствующего бензилового эфира, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 384.

Метод получения №	Наименование/структура/Исходный материал (SM) / Выход / Данные
388	 N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-гидрокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид SM: 7-(бензилокси)-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (Метод получения 376) 2,40 г, выход 97,0%. ЖХМС m/z = 417,0 $[M+H]^+$
389	 2-циклопропил-7-гидрокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид SM: 7-(бензилокси)-2-циклопропил-N-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (Метод получения 379) желтое твердое вещество (1,31 г). ЖХМС m/z = 325,0 $[M+H]^+$
390	 2-циклопропил-7-гидрокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид SM: 7-(бензилокси)-2-циклопропил-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (Метод получения 380) белое твердое вещество (1,48 г, выход 86,0%). ЖХМС m/z = 325,2 $[M+H]^+$

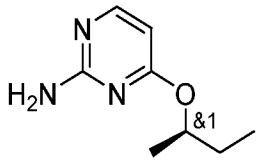
391	 2-циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-гидроксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид SM: 7-(бензилокси)-2-циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (Метод получения 381), белое твердое вещество, (1,2 г, выход 85%). ЖХМС m/z = 345,0 $[M+H]^+$
392	 2-циклопропил-7-гидрокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид SM: 7-(бензилокси)-2-циклопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (Метод получения 378) Выход: 1,71 г, 92,0%. ЖХМС m/z = 298,2 $[M+H]^+$
393	 2-циклопропил-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-гидроксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид SM: 7-(бензилокси)-2-циклопропил-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (Метод получения 377) Выход: 2,0 г, 91%. ЖХМС m/z = 361,2 $[M+H]^+$

Метод получения 394: 2-Циклопропил-8-гидрокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид



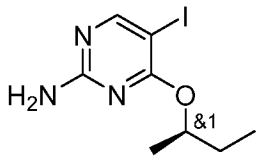
Раствор 8-(бензилокси)-2-циклопропил-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида (Метод получения 382, 712 мг, 1,71 ммоль) в ТГФ (8 мл) и MeOH (8 мл) в сосуде высокого давления, загруженном Pd/C (182,0 мг, 0,171 ммоль) перемешивали при комн. темп. под давлением 15 фунтов на кв. дюйм H_2 в течение 3 ч. Смесь фильтровали, сушили, повторно растворяли в MeOH/ТГФ, дополнительно добавляли Pd/C, и реакционную смесь перемешивали под давлением 30 фунтов на кв. дюйм H_2 в течение ночи. Смесь фильтровали промывая MeOH. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 2-циклопропил-8-гидрокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида (486,8 мг, выход 87,5%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС m/z = 326,1 $[M+H]^+$

Метод получения 395: рац-(R)-4-(втор-бутокси)пиримидин-2-амин



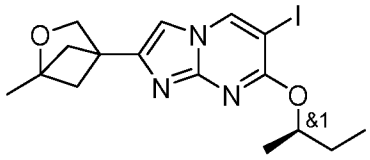
К раствору рац-(R)-бутан-2-ола (6,87 г, 92,64 ммоль, 8,48 мл, 4,0 экв.) в ТГФ (100,00 мл) добавляли гидрид натрия (3,71 г, 92,64 ммоль, чистота 60%, 4,0 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 4-хлорпиримидин-2-амин (3,00 г, 23,16 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 14 часа. Реакционную смесь гасили водой (40 мл). ТГФ выпаривали под вакуумом с получением остатка. Остаток разбавляли водой (80 мл), экстрагировали EtOAc (70 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (60 мл x 2), сушили над Na_2SO_4; фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали Combi-Flash (PE: EA от 3:1 до 0:1) с получением рац-(*R*)-4-(втор-бутокси)пиримидин-2-амина (2,90 г, выход 67,40%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: м/z = 168,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 0,94 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H), 1,29 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,65-1,58 (м, 1H), 1,76-1,66 (м, 1H), 4,88 (шир. с, 2H), 5,12-5,07 (м, 1H), 6,04 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H).

Метод получения 396: рац-(R)-4-(втор-бутокси)-5-иодпиримидин-2-амин



К раствору рац-(R)-4-(втор-бутокси)пиримидин-2-амина (2,90 г, 17,34 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (80,00 мл) добавляли NIS (4,71 г, 20,93 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 14 часа. ЖХМС показал 48,5% желаемого продукта и осталось 50,0% исходного материала. К реакционной смеси добавляли NIS (1,95 г, 8,67 ммоль, 0,5 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение дополнительных 5 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водн.Na_2SO_3 (30 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали; выпаривали под вакуумом. Остаток очищали Combi-Flash (PE: EA от 3:1 до 0:1) с получением рац-(R)-4-(втор-бутокси)-5-иодпиримидин-2-амина (3,00 г, выход 53,11%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: м/z = 294,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 0,97 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H), 1,32 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H), 1,71-1,63 (м, 1H), 1,78-1,71 (м, 1H), 4,91 (шир. с, 2H), 5,15-5,10 (м, 1H), 8,24 (с, 1H).

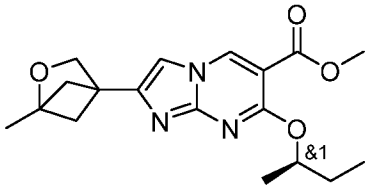
Метод получения 397: рац-(R)-7-(втор-бутокси)-6-иод-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин



К раствору рац-(R)-4-(втор-бутокси)-5-иодпиримидин-2-амина (300,0 мг, 1,02 ммоль, 1,0 экв.) в трет-бутаноле (10,00 мл) добавляли $NaHCO_3$ (171,4 мг, 2,04 ммоль, 2,0 экв.) и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он (300 мг, 1,37 ммоль, 1,34 экв.) при 20 °C. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в

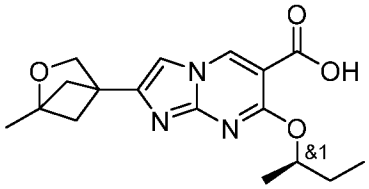
течение 14 часов. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом. Остаток очищали Combi-Flash (PE: EA от 3:1 до 1:1) с получением рац-(R)-7-(втор-бутокси)-6-иод-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидина (270 мг, выход 57,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: м/z = 414,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 0,99 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H), 1,39 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,76-1,69 (м, 1H), 1,84-1,76 (м, 1H), 1,93-1,91 (м, 2H), 2,05-2,10 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 5,38-5,33 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 8,46 (с, 1H).

Метод получения 398: рац-метил-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилат



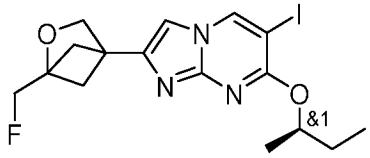
К раствору рац-(R)-7-(втор-бутокси)-6-иод-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидина (270 мг, 653 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (15,00 мл) добавляли TEA (661,1 мг, 6,53 ммоль, 910,6 мкл, 10,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (47,8 мг, 65,3 мкмоль, 0,1 экв.) при 20 °C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 80 °C в атмосфере монооксида углерода (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 14 часов. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали Combi-Flash (PE: EtOAc от 3:1 до 1:1) с получением рац-метил-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата (170 мг, выход 67,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: м/z = 346,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 0,99 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,40 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,87-1,79 (м, 1H), 1,94-1,92 (м, 2H), 2,11-2,08 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 4,05 (с, 2H), 5,49-5,44 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 8,84 (с, 1H).

Метод получения 399: рац-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота



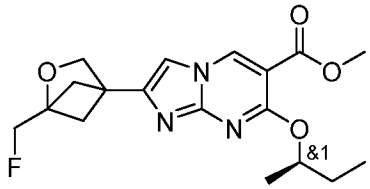
К раствору рац-метил-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата (170 мг, 492 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) и воде (2 мл) добавляли NaOH (39,4 мг, 984 мкмоль, 2,0 экв.) при 20 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 14 часов. MeOH выпаривали под вакуумом. Смесь подкисляли водным $KHSO_4$ до pH < 7 и выпаривали под вакуумом с получением рац-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (150 мг, выход 82,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: м/z = 332,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,93 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H), 1,29 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,69-1,61 (м, 2H), 1,75-1,70 (м, 2H), 1,96-1,95 (м, 2H), 3,84 (с, 2H), 5,19-5,13 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 8,94 (с, 1H).

Метод получения 400: рац-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-иодимидазо[1,2-a]пиримидин



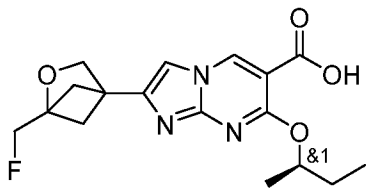
К раствору рац-(R)-4-(втор-бутокси)-5-иодпиримидин-2-амина (получение 396; 200 мг, 682 мкмоль, 1,0 экв.) в трет-бутаноле (10,00 мл) добавляли $NaHCO_3$ (114,65 мг, 1,36 ммоль, 2,0 экв.) и 2-бром-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он (получение 166; 200 мг, 844 мкмоль, 1,24 экв.) при 20 °C. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 14 часов. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом. Остаток очищали Comb-Flash (PE: EA от 3:1 до 1:1) с получением рац-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-иодимидазо[1,2-a]пиримидина (160 мг, выход 48,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: м/z = 432,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 0,99 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H), 1,39 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H), 1,76-1,68 (м, 1H), 1,85-1,78 (м, 1H), 2,04-2,02 (м, 2H), 2,24-2,22 (м, 2H), 4,11 (с, 2H), 4,75-4,63 (м, 2H), 5,38-5,33 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 8,48 (с, 1H).

Метод получения 401: рац-Метил-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилат



К раствору рац-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-6-иодимидазо[1,2-a]пиримидина (получение 400, 160 мг, 371 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (10,00 мл) добавляли TEA (375,4 мг, 3,71 ммоль, 517,1 мкл, 10,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (27,1 мг, 37,1 мкмоль, 0,1 экв.) при 20 °C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 80 °C в атмосфере монооксида углерода (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 14 часов. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали Combi-Flash (PE: EtOAc от 3:1 до 1:1) с получением рац-метил-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата (110 мг, выход 73,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: м/z = 364,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,00 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H), 1,41 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,87-1,78 (м, 1H), 2,04-2,02 (м, 2H), 2,26-2,24 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 4,13 (с, 2H), 4,76-4,63 (м, 2H), 5,50-5,44 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 8,85 (с, 1H).

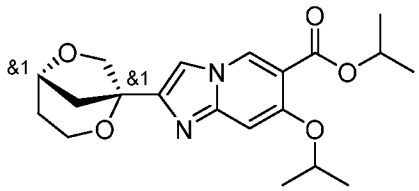
Метод получения 402: рац-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота



К раствору рац-метил-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата (110,0 мг, 302,7 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) и воде (3 мл) добавляли NaOH (24,2 мг, 605 мкмоль, 2,0 экв.) при 20 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 14 часов.

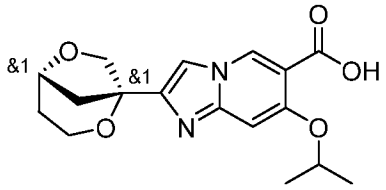
MeOH выпаривали под вакуумом. Смесь добавляливодный раствор $KHSO_4$ до pH < 7 и выпаривали под вакуумом с получением рац-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (90 мг, выход 76%, 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: м/z = 350,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,93 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,29 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H), 1,72-1,60 (м, 2H), 1,82-1,80 (м, 2H), 2,11-2,09 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 4,75-4,62 (м, 2H), 5,18-5,12 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 8,84 (с, 1H).

Метод получения 403: рац-Изопропил 2-((1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



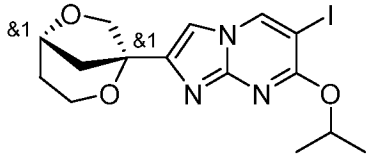
К раствору изопропил 6-амино-4-изопропоксиникотината (получение 182; 100,0 мг, 0,4197 ммоль, 1,0 экв.) и рац-1-((1R,5S)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-2-бромэтан-1-она (118,4 мг, 0,5036 ммоль, 1,2 экв.) в *t*-BuOH (5,00 мл) добавляли $NaHCO_3$ (70,5 мг, 0,839 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали комби-флєш (PE/EA = 1/1) с получением рац-изопропил 2-((1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (220,0 мг, неочищенное вещество) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР: (500МГц, $CDCl_3$) δ : 1,37 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H), 1,42 (д, *J* = 6,5 Гц, 6H), 1,65-1,53 (м, 2H), 1,80-1,73 (м, 1H), 1,89-1,80 (м, 1H), 4,13 (к, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,26-4,18 (м, 2H), 4,37 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 4,67-4,57 (м, 1H), 4,75 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,25 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 8,53 (с, 1H).

Метод получения 404: рац-2-((1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



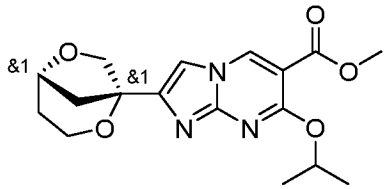
К раствору рац-изопропил-2-((1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (220,0 мг, неочищенный) в MeOH (1,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляли NaOH (70,5 мг, 1,76 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. pH смеси приводили с помощью HCl водн. (1 M) до pH=3 и концентрировали в вакууме с получением рац-2-((1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (320,0 мг, неочищенная) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 332,9 $[M+H]^+$.

Метод получения 405: рац-2-((1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-6-иод-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин



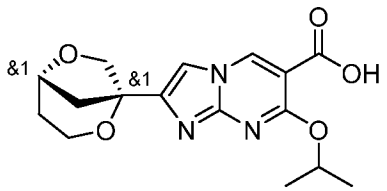
К смеси 5-иод-4-изопропокси-пиримидин-2-амина (получение 196; 200,0 мг, 716,6 мкмоль) и 2-бром-1-(4,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-5-ил)этанона (200,5 мг, 852,8 мкмоль) в t-BuOH (10,00 мл) добавляли $NaHCO_3$ (120,4 мг, 1,43 ммоль, 55,8 мкл). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали Combi Flash (PE/EtOAc = 1/1) с получением 2-(4,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-5-ил)-6-иод-7-изопропокси-имидазо[1,2-a]пиримидина (270 мг, выход 88,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: м/z = 416,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (400МГц, $CDCl_3$) δ : 1,43 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H), 1,85-1,77 (м, 2H), 1,97 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 2,64-2,62 (м, 1H), 4,28-4,05 (м, 4H), 4,74-4,72 (м, 1H), 5,54-5,49 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 8,47 (с, 1H).

Метод получения 406: рац-Метил-2-((1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилат



К раствору 2-(4,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-5-ил)-6-иод-7-изопропокси-имидазо[1,2-a]пиримидина (270,0 мг, 650,2 мкмоль) в MeOH (10,00 мл) добавляли TEA (658,0 мг, 6,50 ммоль, 901,3 мкл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (47,6 мг, 65,0 мкмоль). Смесь дегазировали CO 3 раза, перемешивали при 80 °C в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали Combi Flash (PE/EtOAc = 1/1) с получением метил-2-(4,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-5-ил)-7-изопропокси-имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата (175,0 мг, выход 75,9%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: м/z = 348,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (400МГц, $CDCl_3$) δ : 1,43 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H), 1,83-1,77 (м, 2H), 1,96 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 2,65-2,61 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 4,09-4,07 (м, 1H), 4,31-4,20 (м, 3H), 4,75-4,72 (м, 1H), 5,63-5,59 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 8,84 (с, 1H).

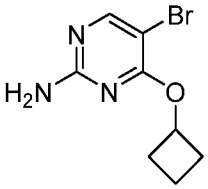
Метод получения 407: рац-2-((1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота



К раствору рац-метил-2-((1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата (175,0 мг, 503,8 мкмоль) в MeOH (3,00 мл) и воде (3,00 мл) добавляли NaOH (60,5 мг, 1,51 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. pH смеси приводили с помощью HCl водн. (1 M) до pH=3 и концентрировали в вакууме с получением остаток, перекристаллизовали из воды, сушили лиофилизацией с получением рац-2-((1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-7-

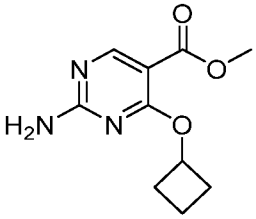
изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (160,0 мг, выход 92,4%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 333,9 $[M+H]^+$.

Метод получения 408: 5-бром-4-циклобутоксипиримидин-2-амин



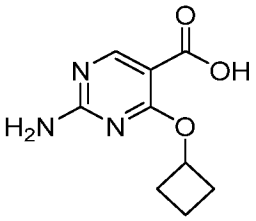
К раствору 4-циклобутоксипиримидин-2-амина (получение 175; 28,0 г, 170 ммоль) в $CHCl_3$ (300 мл) порциями добавляли NBS (30,3 г, 170 ммоль) при 10 °C. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и разбавляли водой.Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением 5-бром-4-циклобутоксипиримидин-2-амина (37,2 г, выход 90%).

Метод получения 409: метил-2-амино-4-циклобутоксипиримидин-5-карбоксилат



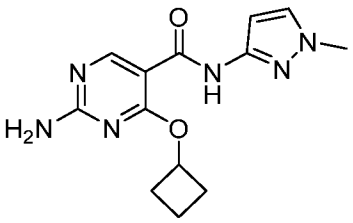
К перемешиваемой смеси 5-бром-4-циклобутоксипиримидин-2-амина (37,2 г, 152ммоль) в MeOH (600 мл) в стальной бомбе добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (2,49 г, 0,3ммоль), триэтиламин (18,5 г, 183ммоль) при комнатной температуре, а затем стальной сосуд плотно закрывали. Затем в стальную бомбу продували газообразный CO и продолжали перемешивание при 120 °C в течение 18 часов. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, фильтровали через слой из целита. Слой целита промывали избытком метанола, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток промывали водой, ополаскивали MeOH и сушили с получением метил-2-амино-4-циклобутоксипиримидин-5-карбоксилата (27,1 г, выход 80%).

Метод получения 410: 2-амино-4-циклобутоксипиримидин-5-карбоновая кислота



К суспензии метил-2-амино-4-циклобутоксипиримидин-5-карбоксилата (10,7 г, 47,8ммоль) в MeOH добавляли водн. раствор NaOH (2,87 г, 71,7 ммоль в 50 мл воды). Смесь нагревали до 50 °C и перемешивали в течение 5 ч. По завершении реакции смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой и подкисляли лимонной кислотой. Осажденное твердое вещество собирали, промывали водой, ополаскивали MeOH и сушили с получением 2-амино-4-циклобутоксипиримидин-5-карбоновой кислоты (6,3 г, 63%).

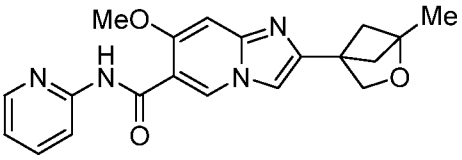
Метод получения 411: 2-амино-4-циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



2-Амино-4-циклобутоксипиримидин-5-карбоновую кислоту (получение 410; 0,599 г, 2,90ммоль), 1-метил-1H-пиразол-3-амин (0,253 г, 2,60ммоль) и 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ол (0,389 г, 2,90 ммоль) смешивали в DMA (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при -10 °C в течение 10 мин. Затем добавляли EDCE (0,485 г, 3,10 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. После завершения реакции смесь выливали в воду. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и сушили в вакууме с получением амино-4-циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (0,355 г, выход 47,0%). ЖХМС: m/z = 289,0 $[M+H]^+$.

ПОЛУЧЕНИЕ ПРИМЕРОВ

Пример 1: 7-Метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид

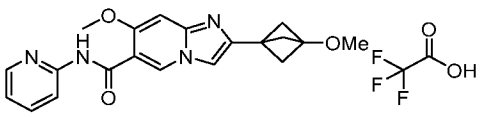
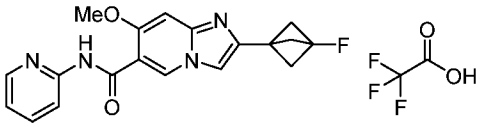
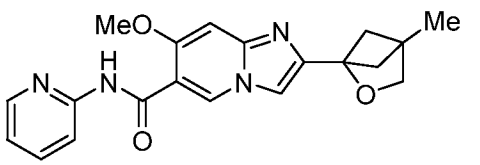


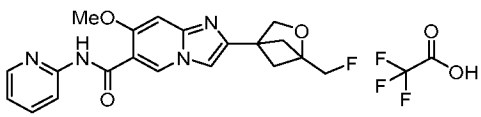
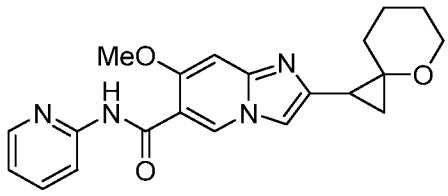
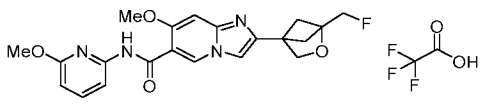
Смесь1:1 PrCN/толуола (2 мл) добавляли в сосуд, содержащий 6-амино-4-метокси-N-(пиридин-2-ил)никотинамида трифторацетат (Метод получения 93, 104 мг, 0,128 ммоль), 2-хлор-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он (Метод получения 6, 33,5 мг, 0,192 ммоль) и $NaHCO_3$ (107 мг, 1,28 ммоль). Сосуд герметично закрывали и нагревали при 100 °C в течение 18 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, и фильтрат выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток очищали препВЭЖХ (колонка SunFire C18, скорость потока 60 мл/мин, MeCN/H_2O/0,1% ТФУ; Градиент (% органического растворителя): 10-70) с получением 7-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида в виде белого твердого вещества (8,2 мг, выход 17%). ЖХМС м/z = 365 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,45-1,59 (м, 3H), 1,90 (дд, 2H), 2,09-2,18 (м, 2H), 3,96-4,07 (м, 2H), 4,18 (с, 3H), 7,02 (с, 1H), 7,14-7,25 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,88 (ддд, 1H), 8,31-8,41 (м, 2H), 9,11 (с, 1H).

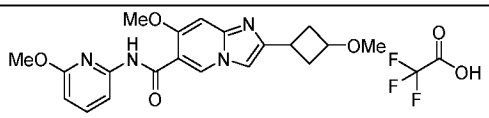
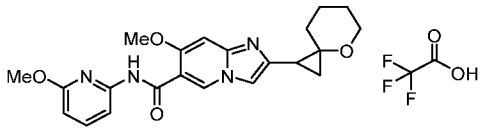
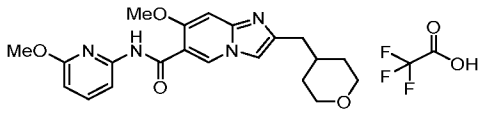
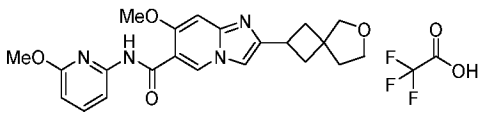
Примеры 2-49

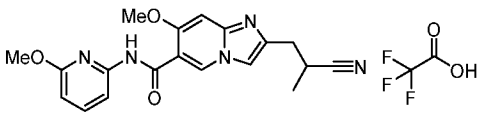
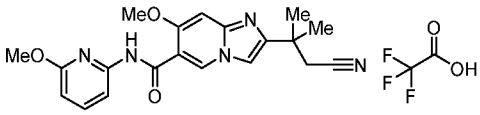
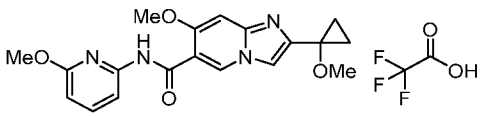
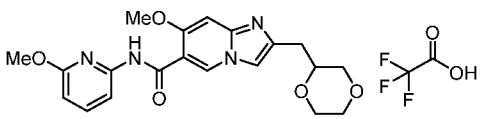
Указанные в заголовке соединения получали аналогично способу, описанному для примера 1, с использованием либо 6-амино-4-метокси-N-(пиридин-2-ил)никотинамида трифторацетата (Метод получения 93) в PrCN/толуоле (1:1) (Амин A), 6-амино-4-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)никотинамида трифторацетата (Метод получения 95) в PrCN/диоксане (Амин B), 6-амино-4-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)никотинамида (Метод получения 92) в EtOH (Амин C), либо 6-амино-N-(6-метоксипиридин-2-ил)никотинамида трифторацетата (Метод получения 97) в EtOH (Амин D), 6-амино-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-4-метоксиникотинамида трифторацетата (Метод получения 96, Амин E), 6-

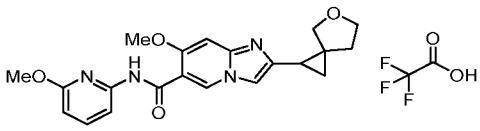
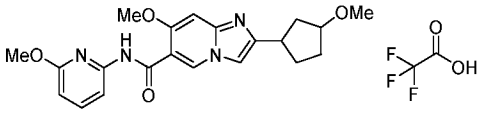
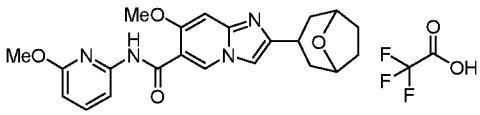
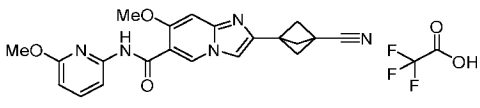
амино-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)никотинамида трифторацетата (Метод получения 98, Амин F), и подходящего кетона как проиллюстрировано в следующей таблице. Соединения очищали преп-ВЭЖХ (SunFire C18 column, скорость потока 60 мл/мин, MeCN/H_2O/0,1% ТФУ; Градиент (% органического растворителя): 0–100% оптимизированные для индивидуальных разделений)

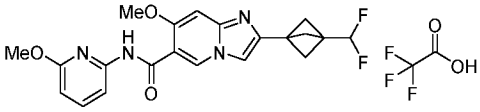
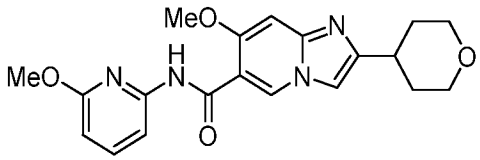
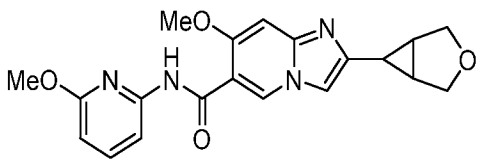
Пример	Наименование/структура/Амин/Кетон	Данные QC
2	7-метокси-2-(3-метокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-N-(2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: A; Кетон: 2-бром-1-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этан-1-он (Метод получения 38)	Белое твердое вещество (12,3 мг, 26%). ЖХМС m/z = 365 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 2,24-2,36 (м, 7H), 3,24-3,39 (м, 2H), 4,07 (с, 3H), 7,18-7,27 (м, 2H), 7,86-7,93 (м, 1H), 7,93-8,03 (м, 1H), 8,21 (шир. д, 1H), 8,33-8,43 (м, 1H), 9,11 (с, 1H), 10,80 (шир. с, 1H)
3	2-(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-7-метокси-N-(2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: A; Кетон: 2-бром-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этан-1-он	Белое твердое вещество (12,1 мг, 27%). ЖХМС m/z = 353 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 2,51-2,58 (м, 6H), 3,97-4,13 (м, 3H), 7,17-7,28 (м, 2H), 7,81-7,93 (м, 1H), 7,98 (шир. с, 1H), 8,21 (шир. д, 1H), 8,39 (шир. д, 1H), 9,11 (с, 1H), 10,77 (шир. с, 1H)
4	7-метокси-2-(1-метил-3-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Амин: A; Кетон: 2-хлор-1-(4-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)этан-1-он	Белое твердое вещество (7 мг, 15%). ЖХМС m/z = 365 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,32-1,40 (м, 4H), 1,66-1,77 (м, 3H), 1,93-2,04 (м, 3H), 3,56-3,67 (м, 2H), 3,94-4,04 (м, 4H), 7,08 (с, 1H), 7,12-7,23 (м, 1H), 7,77-7,92 (м, 2H), 8,11-8,26 (м, 1H), 8,29-8,44 (м, 1H), 9,05 (с, 1H), 10,52 (шир. с, 1H)

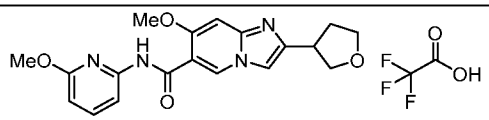
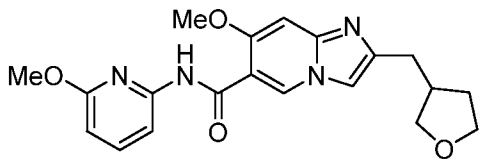
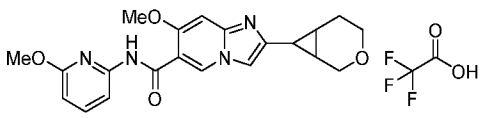
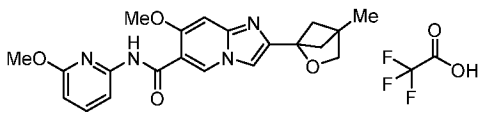
5	2-[4-(фторметил)-3-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил]-7-метокси-N-(2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: A; Кетон: 2-хлор-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он	Белое твердое вещество (7,9 мг, 16%). ЖХМС m/z = 383 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,91-2,03 (м, 2H), 2,28 (шир. д, 2H), 3,98-4,16 (м, 4H), 4,64-4,84 (м, 2H), 7,19-7,29 (м, 2H), 7,86-7,96 (м, 1H), 8,06 (шир. с, 1H), 8,22 (шир. д, 1H), 8,34-8,46 (м, 1H), 9,13 (с, 1H), 10,80 (шир. с, 1H)
6	7-метокси-2-(8-оксаспиро[2,5]октан-2-ил)-N-(2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  Амин: A; Кетон: 2-хлор-1-(4-оксаспиро[2,5]октан-1-ил)этан-1-он	Белое твердое вещество (4,2 мг, 8,7%). ЖХМС м/z = 379 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,90-1,00 (м, 1H), 1,00-1,11 (м, 1H), 1,33-1,41 (м, 2H), 1,44-1,59 (м, 4H), 1,99 (дд, 1H), 3,62-3,74 (м, 4H), 3,97-4,09 (м, 3H), 7,10 (с, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,84-7,93 (м, 1H), 8,23 (шир. д, 1H), 8,38 (шир. д, 1H), 8,99 (с, 1H), 10,50 (шир. с, 1H)
7	2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он	Белое твердое вещество (1,6 мг, 2%). ЖХМС m/z = 413 $[M+H]^+$
8	7-метокси-2-(3-метоксициклобутил)-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат	Желтое масло (1,7 мг, 2%). ЖХМС m/z = 383 $[M+H]^+$

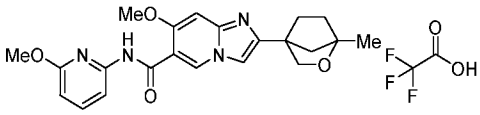
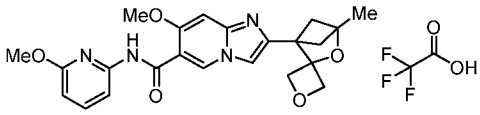
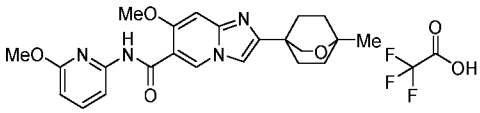
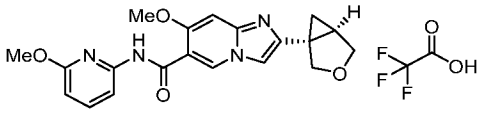
	 Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-(3-метоксициклобутил)этан-1-он	
9	7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(4-оксаспиро[2,5]октан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-(4-оксаспиро[2,5]октан-1-ил)этан-1-он	Желтое масло (1,8 мг, 2%). ЖХМС m/z = 409 $[M+H]^+$
10	7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 1-хлор-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропан-2-он	Белое твердое вещество (0,9 мг, 1%). ЖХМС m/z = 397 $[M+H]^+$
11	7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(6-оксаспиро[3,4]октан-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-(6-оксаспиро[3,4]октан-2-ил)этанон	Желтое масло (1,4 мг, 1,5%). ЖХМС m/z = 409 $[M+H]^+$
12	2-(2-цианопропил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-	Желтое масло (1,5 мг, 2%). ЖХМС m/z = 366 $[M+H]^+$

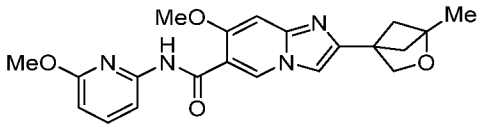
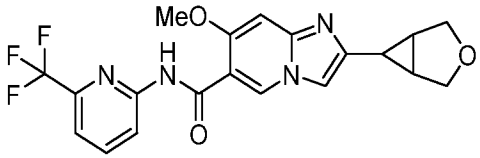
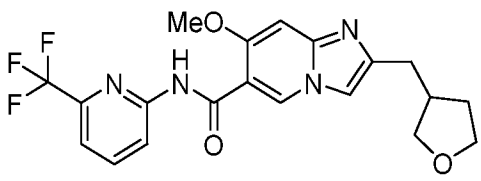
	a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 5-хлор-2-метил-4-охопентаннитрил	
13	2-(1-циано-2-метилпропан-2-ил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 5-хлор-3,3-диметил-4-охопентаннитрил	Желтое масло (0,5 мг, 0,6%). ЖХМС m/z = 380 $[M+H]^+$
14	7-метокси-2-(1-метоксициклопропил)-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-(1-метоксициклопропил)этанон	Белое твердое вещество (2,7 мг, 4%). ЖХМС m/z = 369 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,02-1,19 (м, 3H), 1,21-1,34 (м, 3H), 3,17-3,60 (м, 2H), 3,61-3,91 (м, 2H), 3,94-4,12 (м, 4H), 6,56-6,66 (м, 1H), 7,14 (с, 1H) 7,69-7,85 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 10,57 (шир. с, 1H).
15	2-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 1-хлор-3-(1,4-диоксан-2-ил)пропан-2-он	Белое твердое вещество (5,8 мг, 8%). ЖХМС m/z = 399 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 2,79-2,92 (м, 1H), 2,92-3,02 (м, 1H), 3,25-3,92 (м, 9H), 4,01-4,14 (м, 3H), 6,55-6,70 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,78 (шир. д, 2H), 7,98 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 10,67 (шир. с, 1H).

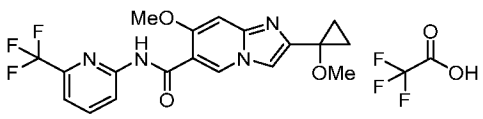
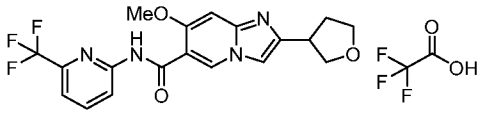
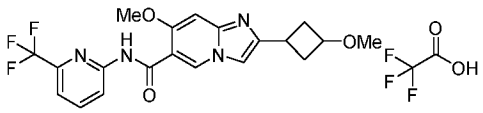
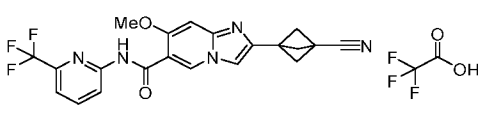
16	7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(5-оксаспиро[2.4]гептан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-(5-оксаспиро[2.4]гептан-2-ил)этанон	Бесцветное масло (12,9 мг, 18%). ЖХМС m/z = 395 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,27-1,50 (м, 2H), 1,50-1,88 (м, 1H), 2,03 (т, 2H), 2,27-2,43 (м, 1H), 3,21-3,75 (м, 3H), 3,75-3,91 (м, 3H), 3,98-4,14 (м, 3H), 6,57-6,68 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,71-7,81 (м, 2H), 7,83-7,96 (м, 1H), 8,99-9,12 (м, 1H), 10,65 (шир. с, 1H).
17	7-метокси-2-(3-метоксициклопентил)-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-(3-метоксициклопентил)этанон	Бледно-желтое масло (8,8 мг, 12%). ЖХМС м/z = 397 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,57-1,87 (м, 4H), 1,94-2,27 (м, 3H), 2,33-2,49 (м, 1H), 3,17-3,27 (м, 2H), 3,33 (с, 2H), 3,39-3,73 (м, 1H), 3,74 (шир. с, 1H), 3,75-3,88 (м, 1H), 3,88-4,02 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 6,52-6,71 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,78 (шир. д, 2H), 7,94 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 10,63 (шир. с, 1H).
18	2-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этанон	Белое твердое вещество (14,2 мг, 19%). ЖХМС м/z = 409 [M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,68-2,02 (м, 10H), 3,27-3,90 (м, 2H), 3,99-4,16 (м, 3H), 4,43 (шир. с, 2H), 6,53-6,72 (м, 1H), 7,13-7,33 (м, 1H), 7,78 (шир. д, 2H), 7,91 (с, 1H), 9,03-9,20 (м, 1H), 10,64 (шир. с, 1H).
19	2-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат 	Белое твердое вещество (13,2 мг, 18%). ЖХМС m/z = 390 [M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 2,65 (с, 6H), 3,27-3,88 (м, 2H), 4,04 (с, 3H), 6,50-6,73 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,77 (шир. д, 2H), 7,94 (шир. с, 1H), 9,07 (с, 1H), 10,58 (шир. с, 1H).

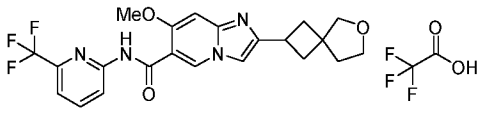
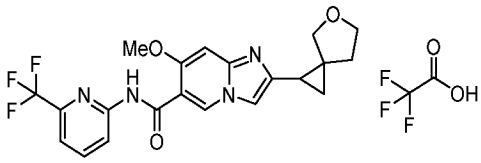
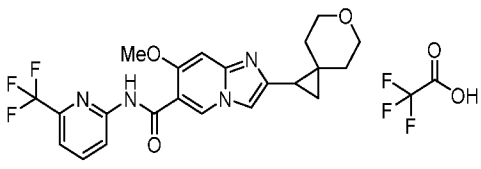
	Амин: B; Кетон: 3-(2-хлорацетил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил	
20	2-(3-(дифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-[1-(дифторметил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]этанон	Желтое масло (9,7 мг, 13%). ЖХМС m/z = 415 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 2,25 (с, 6H), 3,33-3,89 (м, 3H), 3,97-4,15 (м, 3H), 5,91-6,39 (м, 1H), 6,52-6,72 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,78 (шир. д, 2H), 7,96 (шир. с, 1H), 9,08 (с, 1H), 10,61 (шир. с, 1H).
21	7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Амин: B; Кетон: 2-бром-1-тетрагидропиран-4-илэтанон	Желтое масло (45,6 мг, 47%). ЖХМС m/z = 383 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,79-1,96 (м, 2H), 2,00-2,14 (м, 2H), 3,15-3,27 (м, 1H), 3,63 (тд, 2H), 3,92 (с, 3H), 4,04-4,14 (м, 2H), 4,23 (с, 3H), 6,61 (д, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,73 (т, 1H), 7,81-7,90 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 9,15 (с, 1H).
22	2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)этанон	Белое твердое вещество (1,8 мг, 1%). ЖХМС m/z = 381 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,87-1,96 (м, 1H), 2,10-2,16 (м, 2H), 3,83 (д, 2H), 3,92 (с, 3H), 4,01 (д, 2H), 4,09-4,17 (м, 3H), 6,58 (д, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,67-7,76 (м, 1H), 7,85 (шир. д, 1H), 8,98 (с, 1H).
23	7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат	Белое твердое вещество (9,6 мг, 13%). ЖХМС м/z = 369 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,98-2,17 (м, 1H), 2,28-2,41 (м, 1H), 2,85-3,00 (м, 1H), 3,36 (шир. с, 1H), 3,58-3,75 (м, 1H), 3,75-3,97 (м, 5H),

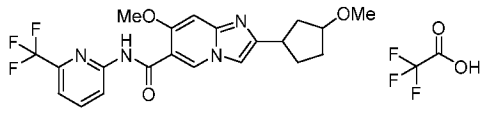
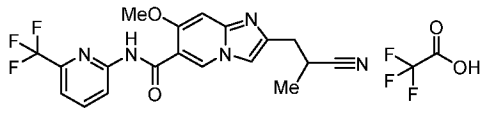
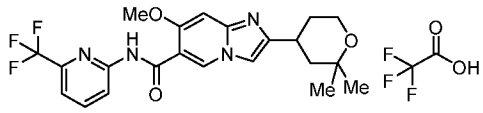
	 Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-тетрагидрофуран-3-ил-этанон	3,98-4,14 (м, 4H), 6,54-6,73 (м, 1H), 6,93-7,20 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,78 (шир. д, 2H), 7,98 (шир. с, 1H), 9,08 (с, 1H), 10,61 (шир. с, 1H).
24	7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Амин: B; Кетон: 1-хлор-3-тетрагидрофуран-3-илпропан-2-он	Белое твердое вещество (9,3 мг, 11%). ЖХМС м/z = 383 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,66-1,81 (м, 1H), 2,15 (ддд, 1H), 2,65-2,78 (м, 1H), 2,89 (д, 2H), 3,55 (дд, 1H), 3,76-3,86 (м, 1H), 3,86-3,98 (м, 5H), 4,11-4,22 (м, 3H), 6,59 (д, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,72 (т, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,85 (шир. д, 1H), 9,08 (с, 1H).
25	2-(3-оксабицикло[4.1.0]гептан-7-ил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-(4-оксабицикло[4.1.0]гептан-7-ил)этанон	Белое твердое вещество (2,1 мг, 3%). ЖХМС м/z = 395 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,53-1,62 (м, 1H), 1,67 (тд, 1H), 1,78-1,87 (м, 1H), 1,94-2,04 (м, 1H), 2,04-2,14 (м, 1H), 3,19-3,61 (м, 2H), 3,78-4,02 (м, 4H), 4,06 (с, 3H), 6,60-6,66 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,78 (шир. д, 2H), 7,86 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 10,63 (шир. с, 1H).
26	7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(4-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-(4-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)этан-1-он	Белое твердое вещество (5,3 мг, 7%). ЖХМС m/z = 395 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,48 (с, 3H), 1,96-2,00 (м, 2H), 2,14 (д, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,22 (с, 3H), 6,62 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,70-7,77 (м, 1H), 7,86 (шир. д, 1H), 8,05 (с, 1H), 9,16 (с, 1H).
27	7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-	Белое твердое вещество (1,8 мг, 2%). ЖХМС m/z = 409 $[M+H]^+$

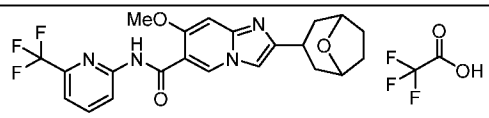
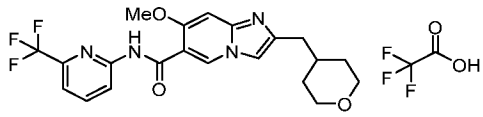
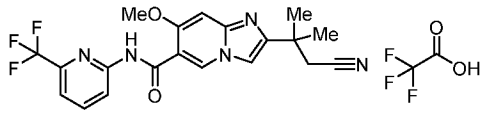
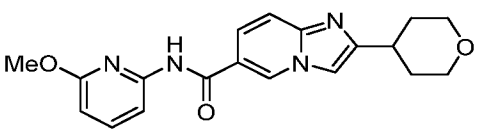
	ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,40 (с, 4H), 1,81-1,87 (м, 2H), 1,97 (с, 2H), 2,08 (шир. с, 2H), 3,81 (с, 4H), 3,89 (д, 2H), 3,92-3,96 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 6,51 (д, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 9,03 (с, 1H).
28	7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(4-метил-3-оксаспиро[бицикло[2.1.1]гексан-2,3'-оксетан]-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он	Белое твердое вещество (2,3 мг, 3%). ЖХМС m/z = 437 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,40 (с, 3H), 1,84-1,89 (м, 2H), 2,14-2,18 (м, 3H), 3,35-3,40 (м, 1H), 3,63 (с, 1H), 3,72 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,89 (с, 1H), 4,14 (с, 3H), 6,52 (д, Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,76 (шир. д, 1H), 8,20 (с, 1H), 9,10 (с, 1H).
29	7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)этан-1-он (Метод получения 32)	Белое твердое вещество (1,8 мг, 2%). ЖХМС m/z = 423 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,19 (с, 3H), 1,87-1,96 (м, 2H), 1,96-2,04 (м, 2H), 2,09-2,26 (м, 4H), 3,89-3,94 (м, 3H), 4,06 - 4,11 (м, 2H), 4,23 (с, 3H), 6,62 (д, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,69-7,79 (м, 1H), 7,86 (шир. д, 1H), 7,90 (с, 1H), 9,13 (с, 1H).
30	Рац-2-((1S,5R)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат 	Белое твердое вещество (1,0 мг, 1,3%). ЖХМС m/z = 381 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,17 (к, 1H), 1,29-1,35 (м, 1H), 2,11-2,18 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,90-3,96 (м, 3H), 4,07 (д, 1H), 4,16 (с, 3H), 6,55 (д, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,79 (шир. д, 1H), 7,92 (с, 1H), 9,06 (с, 1H).

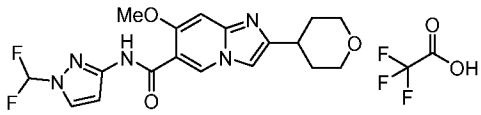
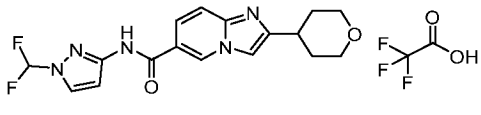
	Амин: B; Кетон: рац-1-((1S,5S)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-2-хлорэтан-1-он (Метод получения 20)	
31	7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Амин: B; Кетон: 2-хлор-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он (Метод получения 6)	Белое твердое вещество (2,7 мг, 4%). ЖХМС m/z = 395 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,33 (с, 4H), 1,71-1,75 (м, 2H), 1,93-1,98 (м, 2H), 3,72 (с, 4H), 3,84 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 6,40 (д, 1H), 6,88 (с, 1H), 7,52 (т, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,66 (шир. д, 1H), 8,86 (с, 1 H).
32	2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-7-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Амин: C; Кетон: 1-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2-хлорэтан-1-он (Метод получения 19)	Белое твердое вещество (1,5 мг, 0,6%). ЖХМС m/z = 419 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,80-1,87 (м, 1H), 2,03 (тд, 2H), 3,73 (т, 3H), 3,91 (д, 2H), 4,00-4,05 (м, 4H), 6,87 (с, 1H), 7,45-7,51 (м, 2H), 7,97 (т, 2H), 8,49 (д, 1H), 8,91 (с, 1H).
33	7-метокси-2-(тетрагидрофуран-3-илметил)-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Амин: C; Кетон: 1-хлор-3-(тетрагидрофуран-3-ил)пропан-2-он (Метод получения 18)	Белое твердое вещество (6,9 мг, 7%). ЖХМС m/z = 421 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,67-1,78 (м, 1H), 2,08-2,16 (м, 1H), 2,66-2,79 (м, 1H), 2,80-2,86 (м, 2H), 3,50-3,58 (м, 1H), 3,74-3,84 (м, 2H), 3,87-3,95 (м, 3H), 4,12-4,19 (м, 4H), 7,01 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,65 (с, 1H), 8,08 (т, 1H), 8,60 (д, 1H), 9,05 (с, 1H).
34	7-метокси-2-(1-метоксициклопропил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-	Белое твердое вещество (0,5 мг, 1%).

	ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: C; Кетон: 2-хлор-1-(1-метоксициклопропил)этан-1-он (Метод получения 13)	ЖХМС m/z = 407 $[M+H]^+$
35	7-метокси-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: C; Кетон: 2-хлор-1-(тетрагидрофуран-3-ил)этан-1-он	Белое твердое вещество (4,3 мг, 6%). ЖХМС м/z = 407 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 2,06-2,11 (м, 1H), 2,37 (ддд, 1H), 3,59-3,73 (м, 1H), 3,77-3,84 (м, 2H), 3,93 (тд, 1H), 4,02-4,05 (м, 5H), 7,23 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,95-8,03 (м, 1H), 8,19 (т, 1H), 8,41-8,54 (м, 1H), 9,07 (с, 1H), 11,33 (шир. с, 1H).
36	7-метокси-2-(3-метоксициклобутил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: C; Кетон: 2-хлор-1-(3-метоксициклобутил)этан-1-он (Метод получения 14)	Белое твердое вещество (0,4 мг, 0,4%) ЖХМС m/z = 421 $[M+H]^+$
37	2-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат 	Белое твердое вещество (0,6 мг, 0,6%). ЖХМС m/z = 428 $[M+H]^+$

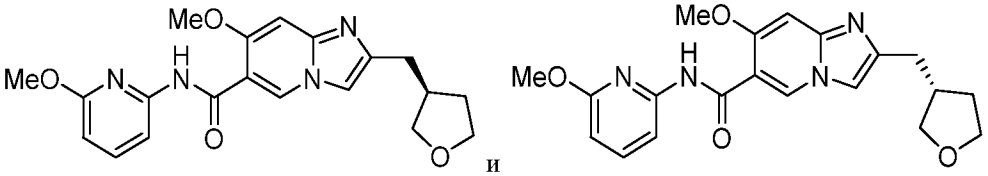
	Амин: C; Кетон: 3-(2-хлорацетил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил (Метод получения 16)	
38	7-метокси-2-(6-оксаспиро[3,4]октан-2-ил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: C; Кетон: 2-хлор-1-(6-оксаспиро[3,4]октан-2-ил)этан-1-он (Метод получения 25)	Белое твердое вещество (0,7 мг, 0,6%). ЖХМС m/z = 447 $[M+H]^+$
39	7-метокси-2-(5-оксаспиро[2.4]гептан-1-ил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: C; Кетон: 2-хлор-1-(5-оксаспиро[2.4]гептан-1-ил)этан-1-он (Метод получения 21)	Белое твердое вещество (0,8 мг, 0,7%). ЖХМС m/z = 433 $[M+H]^+$
40	7-метокси-2-(6-оксаспиро[2,5]октан-2-ил)-n-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: C; Кетон: 2-хлор-1-(6-оксаспиро[2,5]октан-1-ил)этан-1-он (Метод получения 27)	Белое твердое вещество (0,9 мг, 0,8%). ЖХМС m/z = 447 $[M+H]^+$

41	7-метокси-2-(3-метоксициклопентил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: C; Кетон: 2-хлор-1-(3-метоксициклопентил)этан-1-он (Метод получения 15)	Белое твердое вещество (0,4 мг, 0,36%). ЖХМС m/z = 435 $[M+H]^+$
42	2-(2-цианопропил)-7-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: C; Кетон: 5-хлор-2-метил-4-охопентаннитрил (Метод получения 7)	Белое твердое вещество (1,3 мг, 1,3%). ЖХМС m/z = 404 $[M+H]^+$
43	2-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: C; Кетон: 2-хлор-1-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-он (Метод получения 29)	Белое твердое вещество (1,1 мг, 1%). ЖХМС m/z = 449 $[M+H]^+$
44	2-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат	Белое твердое вещество (0,3 мг, 0,3%). ЖХМС m/z = 446 $[M+H]^+$

	 Амин: C; Кетон: 1-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-хлорэтан-1-он (Метод получения 30)	
45	7-метокси-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: C; Кетон: 1-хлор-3-тетрагидропиран-4-илпропан-2-он (Метод получения 26)	Белое твердое вещество (0,3 мг, 0,3%). ЖХМС m/z = 435 $[M+H]^+$
46	2-(1-циано-2-метилпропан-2-ил)-7-метокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: C; Кетон: 5-хлор-3,3-диметил-4-охопентаннитрил (Метод получения 8)	Белое твердое вещество (0,5 мг, 0,5%). ЖХМС m/z = 418 $[M+H]^+$
47	N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Амин: D; Кетон: 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-он	Белое твердое вещество (37 мг, 57%). ЖХМС m/z = 353 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,85-1,98 (м, 2H), 2,06-2,14 (м, 2H), 3,22-3,30 (м, 1H), 3,65 (тд, 2H), 3,86-4,00 (м, 3H), 4,11 (дд, 2H), 6,62 (дд, 1H), 7,73 (т, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,93-8,03 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,43 (дд, 1H), 9,40 (дд, 1H).
48	N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-	Белое твердое вещество (15 мг, 27%). ЖХМС m/z = 392 $[M+H]^+$

	ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: E; Кетон: 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-он	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,79-1,92 (м, 2H), 2,03-2,10 (м, 3H), 3,13-3,27 (м, 1H), 3,63 (тд, 2H), 4,09 (дт, 2H), 4,16-4,26 (м, 3H), 7,01 (д, 1H), 7,24-7,61 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,04 (д, 1H), 9,15 (с, 1H).
49	N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  Амин: F; Кетон: 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-он	Белое твердое вещество (87,5 мг, 33%). ЖХМС m/z = 362 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,75-1,92 (м, 2H), 1,96-2,08 (м, 2H), 3,05 (тт, 1H), 3,54-3,65 (м, 2H), 4,05(дт, 2H), 6,96 (д, 1H), 7,25-7,58 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 9,09(дд, 1H).

Примеры 50 и 51; хиральная СФХ: (S)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и (R)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



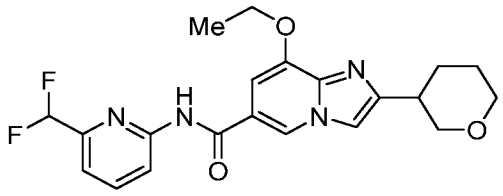
(S)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и (R)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид получали с помощью очистки хиральной СФХ (CHIRALPAK IA 30x250 мм, 5мкм; 40% MeOH масс./0,1% DEA в CO_2) из Примера 24.

Пример 50; Пик 1: (S)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, 3,0 мг . ЖХМС м/z = 383 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,65-1,79 (м, 1H), 2,05-2,20 (м, 1H), 2,65-2,78 (м, 1H), 2,78-2,86 (м, 2H), 3,54 (дд, 1H), 3,74-3,84 (м, 1H), 3,84-3,97 (м, 5H), 4,14 (с, 3H), 6,58 (д, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,57-7,75 (м, 2H), 7,85 (д, 1H), 9,03 (с, 1H).

Пример 51; Пик 2: (S)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, 3,6 мг . ЖХМС м/z = 383 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,68-1,79 (м,

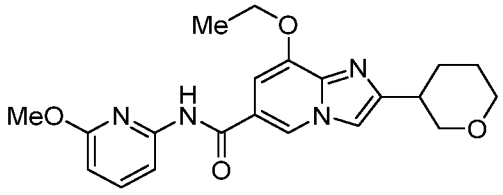
1H), 2,04-2,19 (м, 1H), 2,67-2,78 (м, 1H), 2,78-2,86 (м, 2H), 3,48-3,60 (м, 1H), 3,75-3,84 (м, 1H), 3,87-3,98 (м, 5H), 4,15 (с, 3H), 6,51-6,63 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,57-7,74 (м, 2H), 7,86 (д, 1H), 9,03 (с, 1H).

Пример 52: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



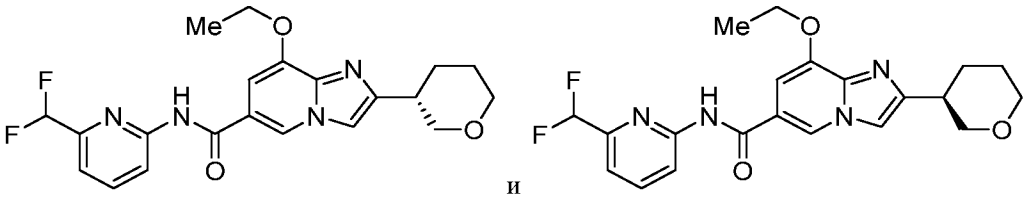
T3P® (50 % масс. в EtOAc)® (770 мг, 1,21 ммоль, чистота 50%) и TEA (203,91 мг, 2,02 ммоль) добавляли к смеси 8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 124, 117 мг, 0,403 ммоль) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амина (116,2 мг, 0,806 ммоль) в ДМФА (1 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (EtOH/EtOAc; 0-30%) с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (85 мг, 51%). ЖХМС 417 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,46 (т, 3H), 1,61-1,69 (м, 2H), 1,74-1,85 (м, 1H), 2,05-2,12 (м, 1H), 2,91-2,99 (м, 1H), 3,37-3,47 (м, 3H), 3,82-3,88 (м, 1H), 3,99-4,04 (м, 1H), 4,29 (к, 2H), 6,90 (т, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,83-7,85 (м, 1H), 8,06 (т, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,93 (д, 1H), 11,12 (с, 1H),

Пример 53: 8-Этокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из 8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 124) и 6-метоксипиридин-2-амина способом, аналогичным тому, который был описан для примера 52. Остаток после обработки очищали ВЭЖХ (Waters XSelect CSH Prep C18 5мкм OBD 30x50 мм; 5-55% MeCN/H_2O + NH_4OH) с получением 8-этокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида в виде бесцветного стеклообразного вещества (2 мг, 1,5%). ЖХМС = 397 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,46 (т, 3H), 1,60-1,71 (м, 2H), 1,74-1,85 (м, 1H), 2,05-2,12 (м, 1H), 2,90-3,00 (м, 1H), 3,39-3,49 (м, 2H), 3,82-3,89 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,98-4,06 (м, 1H), 4,28 (к, 2H), 6,60 (дд, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,72-7,79 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 8,89 (д, 1H), 10,55 (с, 1H).

Пример 54 и 55: (S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и (R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



и

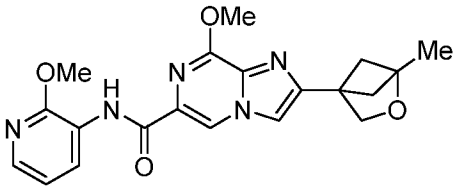
[абсолютную стереохимию произвольно присваивали]

(S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и (R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид получали с помощью СФХ разделения (CHIRALPAK IB 30 x 250 мм, 5 мкм; 30% EtOH + 0,1% DEA в CO_2) N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (Пример 52).

Пик 1, ЖХМС = 417 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,45 (т, 3H), 1,61-1,69 (м, 2H), 1,73-1,85 (м, 1H), 2,04-2,11 (м, 1H), 2,52-2,55 (м, 1H), 2,89-2,99 (м, 1H), 3,15-3,19 (м, 1H), 3,40-3,47 (м, 2H), 3,82-3,89 (м, 1H), 3,97-4,05 (м, 1H), 4,29 (к, 2H), 6,93 (т, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,05 (т, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,93 (д, 1H), 11,12 (с, 1H),

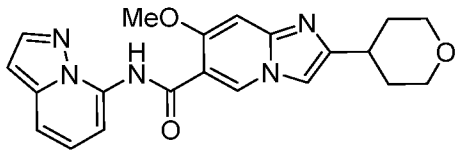
Пик 2, ЖХМС = 417 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,45 (т, 3H), 1,59-1,71 (м, 2H), 1,72-1,89 (м, 1H), 2,03-2,13 (м, 1H), 2,52-2,55 (м, 1H), 2,90-3,00 (м, 1H), 3,17 (д, 1H), 3,37-3,50 (м, 3H), 3,80-3,90 (м, 1H), 3,97-4,06 (м, 1H), 4,29 (к, 2H), 6,93 (т, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,05 (т, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,93 (д, 1H), 11,12 (с, 1H).

Пример 56: 8-Метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид



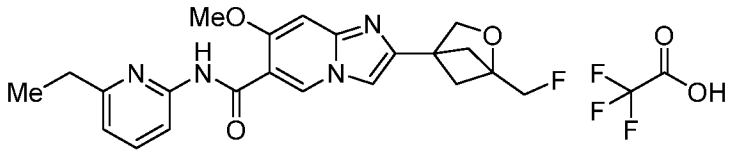
К смеси 8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 132, 15,5 мг, 0,041 ммоль) и 2-метоксипиридин-3-амина (5,6 мг, 0,045 ммоль) в микроволновый реакционный сосуд добавляли TEA (0,35 мл, 2,52 ммоль) с последующим добавлением T3P® (50 % масс. в EtOAc)® (0,35 мл, ≥0,77 ммоль; чистота 50%), и смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH с последующим разделением между EtOAc и H_2O. Водный слой экстрагировали (EtOAc), и объединенные органические фазы выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc, с получением 8-метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (8 мг, 40%). ЖХМС = 396 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_6) δ: 1,17-1,33 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,86-1,96 (м, 2H), 2,13-2,24 (м, 2H), 4,06 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,33 (с, 3H), 7,02 (дд, 1H), 7,91 (дд, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,71 (дд, 1H), 8,86 (с, 1H).

Пример 57: 7-Метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



Смесь 7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 75, 50 мг, 0,181 ммоль), CDI (29,3 мг, 0,181 ммоль) и ДМФА (1 мл) перемешивали при 60 °C в течение 1 ч. Пиразоло[1,5-a]пиридин-7-амин (22 мг, 0,165 ммоль) и tBuONa (47,4 мг, 0,494 ммоль) добавляли в атмосфере Ar, и сосуд герметично закрывали и перемешивали при 60 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха в вакууме, и остаток растворяли в ДМСО (0,5 мл) и нейтрализовали AcOH (50 мкл) и очищали преп-ВЭЖХ (Waters SunFire C18 19x100 5 мкм; H2O/MeOH; Градиент (% органического растворителя) 50-100) с получением 7-метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (8 мг, 11,4%). ЖХМС м/z = 392 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,68-1,80 (м, 2H), 1,91-1,97 (м, 2H), 2,86-2,95 (м, 1H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,92-3,98 (м, 2H), 4,23-4,27 (м, 3H), 6,56-6,61 (м, 1H), 7,07-7,11 (м, 1H), 7,21-7,29 (м, 1H), 7,34-7,40 (м, 1H), 7,61-7,66 (м, 1H), 7,82-7,88 (м, 1H), 7,94-8,00 (м, 1H), 9,24-9,29 (м, 1H), 12,01-12,06 (м, 1H).

Пример 58: N-(6-этилпиридин-2-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат



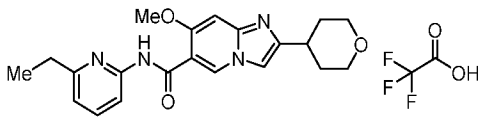
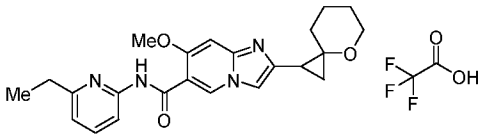
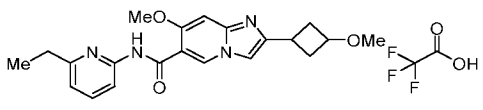
Часть A: ТФУ (327 мкл, 4,27 ммоль,) добавляли одной порцией в сосуд, в который загружен трет-бутил-(5-((6-этилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метоксипиридин-2-ил)карбамат (Метод получения 86, 159 мг, 0,427 ммоль) в ДХМ (4 мл) при комн. темп. Флакон закрывали крышкой и перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и выпаривали досуха *в вакууме* с получением 6-амино-N-(6-этил-2-пиридил)-4-метокси-пиридин-3-карбоксамида (400 мг, выход 98%, 6 ТФУ), который использовали в части B без дополнительной очистки.

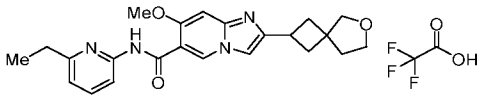
Часть B: В сосуд загружали соединение из части A (70 мг, 0,181 ммоль, 6 ТФУ), 2-хлор-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он (Метод получения 23, 52,4 мг, 0,272 ммоль) и добавляли $NaHCO_3$ (152 мг, 1,81 ммоль) 1:1 смесь PrCN/толуола (2 мл) при комн. темп. Сосуд герметично закрывали и нагревали при 100 °C в течение 18 ч, охлаждали, фильтровали через прокладку из Celite® и выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток очищали преп-ВЭЖХ (колонка SunFire C18, скорость потока 60 мл/мин, MeCN/H_2O/0,1% ТФУ; Градиент (% органического растворителя): 10-70) с получением N-(6-этилпиридин-2-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетата в виде белого твердого вещества (14,5 мг, 15%). ЖХМС м/z = 411 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_4) δ: 1,15-1,31 (м, 3H), 1,97 (шир. д, 2H), 2,27-2,33 (м, 2H), 2,71 (к, 2H), 4,00-4,14 (м, 5H), 4,64-4,73 (м, 1H), 4,78 (с, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,80 (т, 1H), 7,99-8,18 (м, 2H), 9,11 (с, 1H), 10,79 (шир. с, 1H).

Примеры 59-62

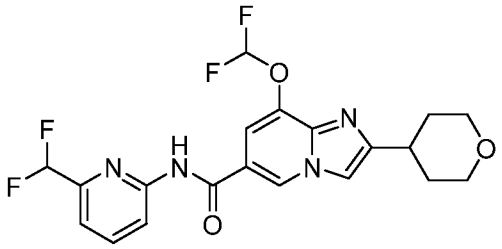
Указанные в заголовке соединения получали способом, аналогичным тому, который был описан для примера 58, используя соответствующий галогенметил-кетон как проиллюстрировано в следующей таблице:

Очищали преп-ВЭЖХ: (SunFire C18 колонка, скорость потока 60 мл/мин, MeCN/H_2O/0,1% ТФУ; Градиент (% органического растворителя): 10-70)

Пример	Наименование/структура/ $RCOCH_2Hal$	Данные QC
59	N-(6-этилпиридин-2-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-он	Белое твердое вещество (6,5 мг, 10%). ЖХМС м/z = 381 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,23 (шир. т, 3H), 1,68-1,75 (м, 3H), 1,96 (шир. дд, 2H), 2,68-2,76 (м, 3H), 3,49 (тд, 1H), 3,79-3,89 (м, 2H), 3,95-4,02 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 7,10 (д, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,72-7,86 (м, 1H), 7,91-8,10 (м, 2H), 9,11 (с, 1H), 10,75-10,86 (м, 1H).
60	N-(6-этилпиридин-2-ил)-7-метокси-2-(4-оксаспиро[2,5]октан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  2-хлор-1-(6-оксаспиро[2,5]октан-1-ил)этан-1-он (Метод получения 27)	Белое твердое вещество (2,8 мг, 3%). ЖХМС м/z = 381 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,03-1,16 (м, 3H), 1,17-1,32 (м, 5H), 1,33-1,50 (м, 3H), 1,50-1,64 (м, 4H), 2,07 (шир. т, 1H), 2,14-2,22 (м, 1H), 2,63-2,80 (м, 3H), 3,35 (шир. с, 1H), 3,46-3,82 (м, 4H), 4,06 (с, 3H), 4,55-4,75 (м, 1H), 7,09 (шир. д, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,79 (т, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,03 (шир. д, 1H), 9,03 (с, 1H), 10,73 (шир. с, 1H).
61	N-(6-этилпиридин-2-ил)-7-метокси-2-(3-метоксициклобутил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  2-хлор-1-(3-метоксициклобутил)этан-1-он (Метод получения 14)	Белое твердое вещество (9,1 мг, 10%). ЖХМС м/z = 381 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,23 (шир. т, 3H), 1,99-2,17 (м, 2H), 2,39-2,48 (м, 1H), 2,66-2,78 (м, 4H), 3,17-3,24 (м, 2H), 3,85-3,98 (м, 1H), 4,05-4,13 (м, 3H), 7,10 (шир. д, 1H), 7,18-7,30 (м, 1H), 7,80 (т, 1H), 7,93-8,14 (м, 2H), 9,03-9,15 (м, 1H), 9,12-9,14 (м, 1H), 10,81 (шир. с, 1H).

62	N-(6-этилпиридин-2-ил)-7-метокси-2-(6-оксаспиро[3,4]октан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида 2,2,2-трифторацетат  2-хлор-1-(6-оксаспиро[3,4]октан-2-ил)этан-1-он (Метод получения 25)	Белое твердое вещество (4 мг, 4%). ЖХМС м/z = 407 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,23 (шир. т, 3H), 1,90-1,99 (м, 1H), 2,08 (т, 1H), 2,28-2,36 (м, 2H), 2,37-2,48 (м, 2H), 2,67-2,79 (м, 3H), 3,58-3,63 (м, 1H), 3,66-3,80 (м, 4H), 4,02-4,10 (м, 3H), 7,10 (д, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,72-7,86 (м, 1H), 7,94-8,10 (м, 2H), 9,08 (с, 1H), 10,70-10,83 (м, 1H).

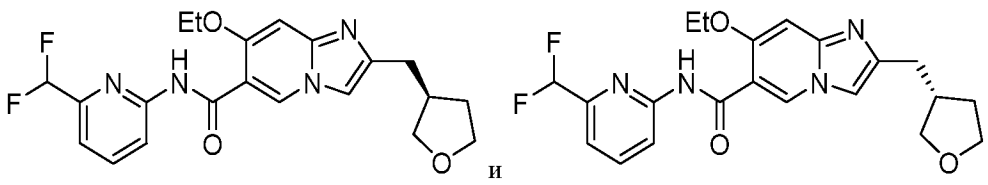
Пример 63: 8-(Дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат



ТФУ

Смесь 6-амино-5-(дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)никотинамида (Метод получения 138, 100 мг, 0,302 ммоль), 2-бром-1-тетрагидропиран-4-ил-этан-1-она (37 мг, 0,181 ммоль) и $NaHCO_3$ (76 мг, 0,908 ммоль) в MeCN (0,8 мл) и толуоле (0,5 мл) нагревали при 90 °C в течение 16 ч. После добавления силикагеля и MeOH, смесь концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Waters SunFire Prep C18 5мкм OBD 19x100 мм; MeCN/H_2O+0,1% ТФУ: градиент (% органического растворителя) 5-95) с получением 8-(дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетата (29,9 мг, 2%). ЖХМС м/z = 439 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,68-1,78 (м, 2H), 1,96 (шир. дд, 2H), 3,01 (тт, 1H), 3,49 (тд, 2H), 3,95 (дт, 2H), 6,82-7,07 (м, 1H), 7,47-7,67 (м, 3H), 7,97 (с, 1H), 8,08 (т, 1H), 8,34 (с, 1H), 9,23 (д, 1H), 11,24 (с, 1H).

Пример 64 и пример 65: N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-этокси-2-[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]метил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид и N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-этокси-2-[[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]метил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



и

Часть 1.

К раствору метил-7-этокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (Метод

получения 64, 170 мг, 0,559 ммоль) в MeOH (10 мл) и воде (3 мл) добавляли NaOH (67 мг, 1,68 ммоль). Смесь перемешивали при 10-15 °C в течение 12 ч. MeOH удаляли при пониженном давлении и водный слой подкисляли до pH 3 водн. HCl (1 M). Смесь лиофилизировали с получением 7-этокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки в части 2

Часть 2.

Раствор 7-этокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Часть A) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амина (130 мг, 0,899 ммоль) в T3P® (50% масс. в EtOAc)® (2 мл, 50% в EtOAc) и TEA (14,4 ммоль, 2,00 мл) перемешивали при 85 °C в течение 1 ч. Смесь разбавляли насыщенным водн. $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме, и остаток очищали преп-ВЭЖХ (Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4мкм, MeCN/H_2O + 0,225% HCO_2H; градиент (% органического растворителя): 0-100; форма градиента оптимизирована для индивидуального разделения). Остаток очищали хиральной СФХ хроматографией (Diacel Chiralpak AD-H; 250 мм x 30 мм x 5 мкм; 0,1% NH_4OH в EtOH; скорость потока: 60 мл/мин) с получением N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-этокси-2-[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]метил]имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида и N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-этокси-2-[[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]метил]имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида:

Пик 1: Пример 64, N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-этокси-2-[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]метил]имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид в виде белого твердого вещества (24 мг, 10%). ЖХМС m/z = 417 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,65 (т, 3H), 1,35-1,40 (м, 1H), 2,10-2,20 (м, 1H), 2,60-2,70 (м, 1H), 2,75-2,80 (м, 2H), 3,50-3,55 (м, 1H), 3,70-3,78 (м, 1H), 3,80-3,90 (м, 2H), 4,36 (к, 2H), 6,50-6,80 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 7,44 (д, 1H) 7,64 (с, 1H), 7,99 (т, 1H), 8,45 (д, 1H), 9,08 (с, 1 H).

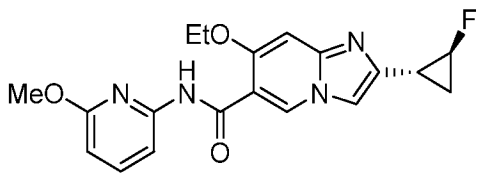
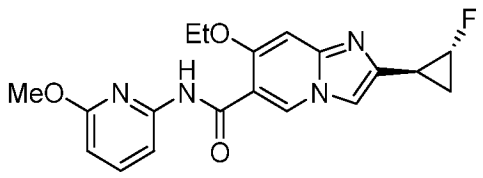
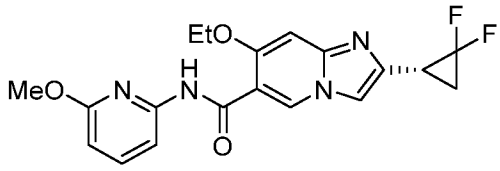
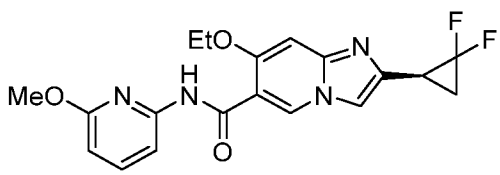
и

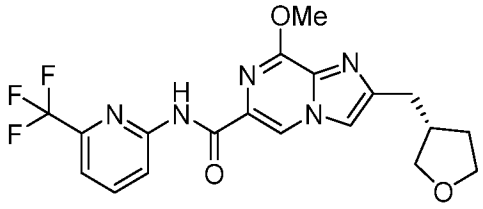
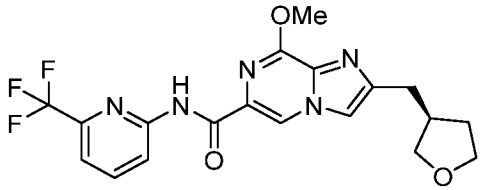
Пик 2: Пример 65, N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-этокси-2-[[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]метил]имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид в виде белого твердого вещества (27 мг, 11%). ЖХМС m/z = 417 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,65 (д, 3H), 1,35-1,45 (м, 1H), 2,10-2,20 (м, 1H), 2,60-2,70 (м, 1H), 2,75-2,80 (м, 2H), 3,50-3,55 (м, 1H), 3,70-3,78 (м, 1H), 3,80-3,90 (м, 2H), 4,36 (к, 2H), 6,50-6,80 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,99 (т, 1H), 8,45 (д, 1H), 9,08 (с, 1H).

Примеры 66-71.

Указанные в заголовке соединения получали способом, аналогичным примеру 65 с использованием соответствующего сложного эфира и соответствующего амина и препаративной СФХ в условиях, приведенных в следующей таблице.

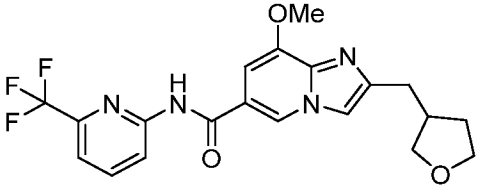
Пример	Условия СФХ / Наименование/ Выход / Структура	Сложный эфир, Амин, Данные
	Условия СФХ: (Diacel Chiralpak OJ-H; 250 мм x 30 мм x 5 мкм; 30% EtOH (+0,1% NH_4OH). Пик 1: 7-этокси-2-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-N-(6-метокси-2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-	Сложный эфир: Рац-метил-7-этокси-2-((1S,2R)-2-фторциклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 54), Амин: 6-

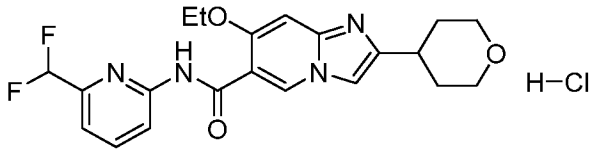
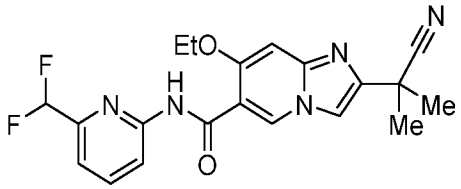
66 и 67	карбоксамид. Белое твердое вещество (7,7 мг, 16%)  Пик 2: 7-этокси-2-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-N-(6-метокси-2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид. Белое твердое вещество (4,5 мг, 9 %). 	метоксипиридин-2-амин Пик 1: ЖХМС м/z = 371 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,19-1,23 (м, 2H), 1,50-1,57 (м, 3H), 2,56-2,59 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 4,26-4,30 (м, 2H), 4,84-4,99 (м, 1H), 6,60 (д, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,74-7,82 (м, 3H), 9,12 (с, 1H), 10,54 (с, 1H). Пик 2: ЖХМС м/z = 371 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,19-1,23 (м, 2H), 1,50-1,57 (м, 3H), 2,56-2,59 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 4,26-4,30 (м, 2H), 4,84-4,98 (м, 1H), 6,60 (д, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,74-7,82 (м, 3H), 9,12 (с, 1H), 10,54 (с, 1H).
68 и 69	Условия СФХ: (Diacel Chiralpak OD; 250 мм x 30 мм x 5 мкм; 35% EtOH (+0,1% NH_4OH). Пик 1: 2-[(1R)-2,2-дифторциклопропил]-7-этокси-N-(6-метокси-2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, белое твердое вещество (4,4 мг).  Пик 2: 2-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]-7-этокси-N-(6-метокси-2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, белое твердое вещество (4,7 мг). 	Сложный эфир: метил-2-(2,2-дифторциклопропил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 51) Амин: 6-метоксипиридин-2-амин Пик 1: ЖХМС м/z = 389 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,56 (т, 3H), 1,93-2,04 (м, 2H), 3,01-3,09 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 4,27-4,32 (м, 2H), 6,60 (д, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,75-7,82 (м, 2H), 7,89 (м, 1H), 9,14 (с, 1H), 10,56 (с, 1H). Пик 2, ЖХМС м/z = 389 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,56 (т, 3H), 1,93-2,04 (м, 2H), 3,01-3,09 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 4,27-4,32 (м, 2H), 6,60 (д, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,74-7,82 (м, 2H), 7,89 (м, 1H), 9,14 (с, 1H), 10,56 (с, 1H).

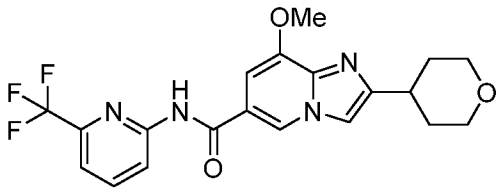
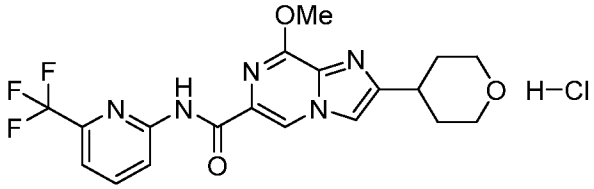
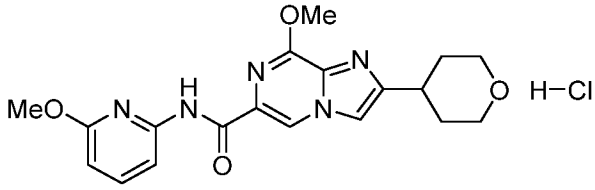
70 и 71	DAICEL CHIRALPAK OD: 250 мм x 30 мм x 10 мкм); РАСТВОРИТЕЛЬ Пик 1: (R)-8-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид; белое твердое вещество с металлическим оттенком (5 мг)  Пик 2: (S)-8-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид; белое твердое вещество с металлическим оттенком (3 мг) 	Сложный эфир: метил-8-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат (Метод получения 71) Амин: 2-амино-6-(трифторметил)пиридин Пик 1, ЖХМС м/z = 422 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,66-1,75 (м, 1H), 2,03-2,14 (м, 1H), 2,87-2,79 (м, 1H), 2,89 (д, 2H), 3,50-3,54 (м, 1H), 3,74-3,81 (м, 1H), 3,85-3,94 (м, 2H), 4,40 (с, 3H), 7,60 (д, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,10 (т, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,92 (с, 1H). Пик 2. ЖХМС m/z = 422 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,66-1,75 (м, 1H), 2,05-2,14 (м, 1H), 2,67-2,78 (м, 1H), 2,89 (д, 2H), 3,49-3,54 (м, 1H), 3,74-3,81 (м, 1H), 3,85-3,93 (м, 2H), 4,34 (с, 3H), 7,59 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,09 (т, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,91 (с, 1H).

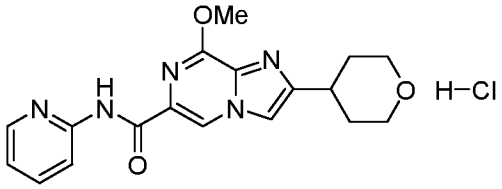
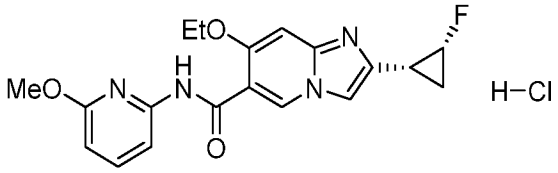
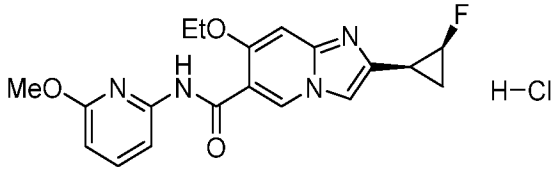
Примеры 72-85

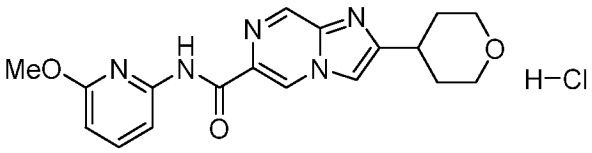
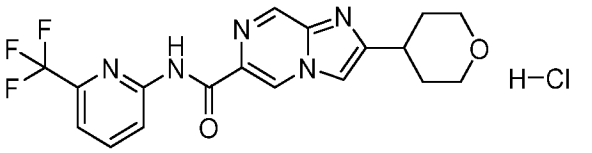
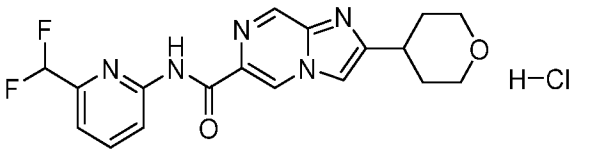
Указанные в заголовке соединения получали способом, аналогичным примеру 66 с использованием соответствующих сложных эфиров, аминов и препаративной ВЭЖХ без дополнительного разделения СФХ в условиях, приведенных в следующей таблице.

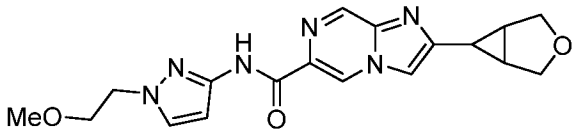
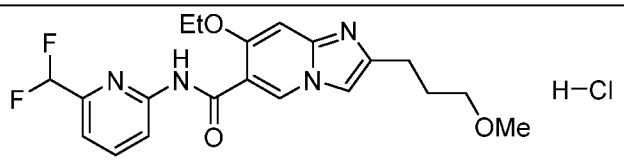
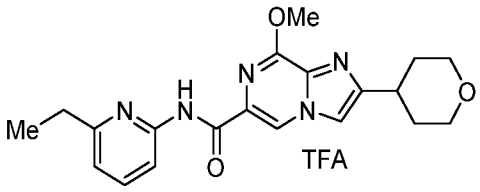
Пример	Структура / Наименования / Реагенты / Условия ВЭЖХ	Выход / Данные
72	 8-Метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-N-(6-	Белое твердое вещество (6 мг, 8%) ЖХМС m/z = 421 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,68-1,74 (м, 1H), 2,07-2,16 (м, 1H), 2,73-2,76 (м, 1H),

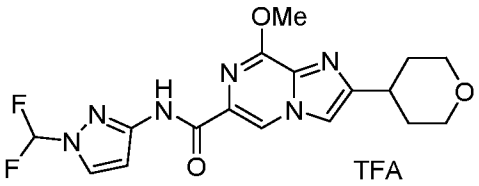
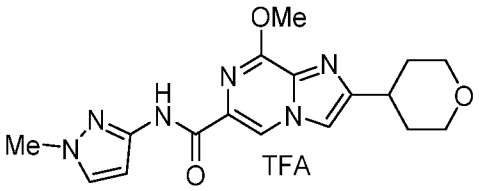
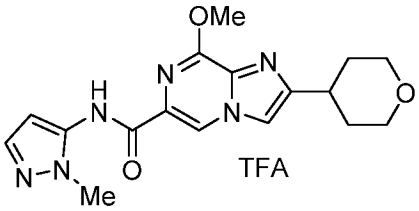
	(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид. Сложный эфир: Метил-8-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 66), Амин: 6-(трифторметил)пиридин-2-амин. Колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4мкм. Растворитель: MeCN/H_2O (0,225% HCO_2H). Градиент (% органического растворителя): 0-100.	2,91 (д, 2H), 3,53-3,54 (м, 1H), 3,78-3,80 (м, 1H), 3,87-3,93 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 7,50 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,08 (т, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,87 (с, 1H).
73	 N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-этокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида гидрохлорид. Сложный эфир: метил-7-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 65) Амин: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин. Колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 мкм. Растворитель: MeCN-H_2O (0,05% HCl). Градиент (% органического растворителя): 22-42.	Коричневое твердое вещество (9,7 мг, 22%). ЖХМС м/z = 417 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,63 (т, 3H), 1,80-1,91 (м, 2H), 2,02-2,06 (м, 2H), 3,15-3,22 (м, 1H), 3,58-3,65 (м, 2H), 4,05-4,10 (м, 2H), 4,44-4,50 (м, 2H), 6,48-6,77 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,00-8,05 (м, 1H), 8,44 (д, 1H), 9,20 (с, 1H).
74	 2-(1-Циано-1-метил-этил)-N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-этокси-имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид. Сложный эфир: метил-2-(2-цианопропан-2-ил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 53). Амин: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин. Колонка: YMC-Actus Triart C18 100 x 30 мм x 5 мкм.Растворитель: MeCN-H_2O (0,225% HCO_2H). Градиент (% органического растворителя): 50-70.	Коричневое твердое вещество (2,5 мг, 4%). ЖХМС m/z = 400 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,65 (т, 1H), 1,80 (с, 6H), 4,36-4,41 (м, 2H), 6,50-6,73 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,98-8,02 (м, 1H), 8,44 (д, 1H), 9,11 (с, 1H),

75	 8-Метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид. Сложный эфир: метил-8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 67). Амин: 6-(трифторметил)пиридин-2-амин. Колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4мкм. Растворитель: MeCN/H_2O (0,225% HCO_2H). Градиент (% органического растворителя): 0-100.	Коричневое твердое вещество (90 мг). ЖХМС m/z = 421 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,83-1,88 (м, 2H), 2,03-2,07 (м, 2H), 3,04-3,11 (м, 1H), 3,60-3,65 (м, 2H), 4,05-4,09 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 7,31 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,06-8,12 (м, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,82 (д, 1H).
76	 8-Метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида гидрохлорид Сложный эфир: метил-8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат (Метод получения 68) Амин: 6-(трифторметил)пиридин-2-амин Колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 мкм.Растворитель: MeCN-H_2O (0,05% HCl). Градиент (% органического растворителя): 42-62.	Белое твердое вещество (15 мг, 20%). ЖХМС m/z = 422 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,86-1,91 (м, 2H), 2,03-2,06 (м, 2H), 3,19-3,31 (м, 1H), 3,59-3,64 (м, 2H), 4,04-4,09 (м, 2H), 4,44 (с, 3H), 7,63 (д, 1H), 8,13 (т, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 9,08 (с, 1H).
77	 8-Метокси-N-(6-метокси-2-пиридил)-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида гидрохлорид Сложный эфир: метил-8-метокси-2-(тетрагидро-2H-	Желтое твердое вещество (15 мг, 22%). ЖХМС m/z = 384 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,88-1,93 (м, 2H), 2,04-2,08 (м, 2H), 3,22-3,32 (м, 1H), 3,59-3,65 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 4,06-4,11 (м, 2H), 4,46 (с, 3H), 6,63 (д, 1H), 7,76 (т, 1H),

	пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат (Метод получения 68). Амин: 6-метоксипиридин-2-амин. Колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 мкм. Растворитель: MeCN-H_2O (0,05% HCl). Градиент (% органического растворителя): 37-57.	7,90 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 9,10 (с, 1H).
78	 8-Метокси-N-(2-пиридил)-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида гидрохлорид. Сложный эфир: метил-8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат (Метод получения 68). Амин: пиридин-2-амин. Колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 мкм. Растворитель: MeCN-H_2O (0,05% HCl). Градиент (% органического растворителя): 22-43.	Выход: 5 мг, 8% ЖХМС m/z = 353 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,88-1,92 (м, 2H), 2,05-2,08 (м, 2H), 3,24-3,32 (м, 1H), 3,60-3,65 (м, 2H), 4,06-4,10 (м, 2H), 4,51 (с, 3H), 7,71 (т, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,50-8,57 (м, 1H), 8,57 (д, 1H), 9,26 (с, 1H).
79	 7-Этокси-2-[(1R,2R)-2-фторциклопропил]-N-(6-метокси-2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида гидрохлорид. Сложный эфир: метил-7-этокси-2-((1R,2R)-2-фторциклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 49). Амин: 6-метоксипиридин-2-амин. Колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 мкм. Растворитель: MeCN-H_2O (0,05% HCl). Градиент (% органического растворителя): 30-50.	Белое твердое вещество (35,5 мг, 63%). ЖХМС м/z = 371 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,45-1,49 (м, 1H), 1,48-1,53 (м, 3H), 1,53-1,60 (м, 1H), 2,36-2,42 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,39 (д, 2H), 5,07-5,22 (м, 1H), 6,62-6,65 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,79 (д, 2H), 8,04 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 10,61 (с, 1H).
80	 7-Этокси-2-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-N-(6-метокси-2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида гидрохлорид	Белое твердое вещество (23,2 мг, 55%). ЖХМС м/z = 371 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44-1,48 (м, 1H), 1,48-1,53 (м, 3H), 1,54-1,59 (м, 1H), 2,37-2,42 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 4,40 (д, 2H), 5,08-5,24 (м, 1H), 6,62-

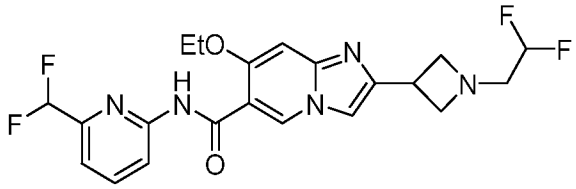
	Сложный эфир: метил-7-этокси-2-((1S,2S)-2-фторциклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 50). Амин: 6-метоксипиридин-2-амин. Колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 мкм. Растворитель: MeCN-H_2O (0,05% HCl). Градиент (% органического растворителя): 25-45.	6,65 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,79 (д, 2H), 8,05 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 10,62 (с, 1H).
81	 N-(6-метокси-2-пиридил)-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида гидрохлорид. Сложный эфир: 2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 69). Амин: 6-метоксипиридин-2-амин. Колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 мкм. Растворитель: MeCN-H_2O (0,05% HCl). Градиент (% органического растворителя): 38-48.	Желтое твердое вещество (1,90 мг, 1,3%). ЖХМС m/z = 354 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 2,12 (дд, 2H), 3,38-3,41 (м, 1H), 3,64-3,70 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 4,12 (дд, 2H), 6,67 (д, 1H), 7,79 (т, 1H), 7,94 (д, 1H), 8,44 (с, 1H),), 9,42 (с, 1H), 9,57 (д, 1H).
82	 2-Тетрагидропиран-4-ил-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида гидрохлорид. Сложный эфир: метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат (Метод получения 69). Амин: 6-трифторметилпиридин-2-амин. Колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 мкм. Растворитель: MeCN-H_2O (0,05% HCl). Градиент (% органического растворителя): 44-64.	Желтое твердое вещество (1,80 мг, 2,3%). ЖХМС m/z = 392 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,90-1,99 (м, 2H), 2,09-2,12 (м, 2H), 3,31 (д, 1H), 3,66 (дд, 2H), 4,41 (дд, 2H), 7,65 (д, 1H), 8,15 (т, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,67 (д, 1H), 9,32 (с, 1H), 9,53 (с, 1H),
83	 N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида гидрохлорид. Сложный эфир: метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат	Желтое твердое вещество (3,1 мг, 2%). ЖХМС m/z = 374 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,91-2,00 (м, 2H), 2,13 (дд, 2H), 3,4 (тт, 1H), 3,67 (тд, 2H), 4,12 (дд, 2H), 6,61-6,84 (м, 1H), 7,54 (д, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,65 (д,

	(Метод получения 69). Амин: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин. Колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 мкм. Растворитель: MeCN-H_2O (0,05% HCl). Градиент (% органического растворителя): 38-58.	1H), 9,46 (с, 1H), 9,62 (д, 1H).
84	 N-[1-(2-метоксиэтил)пиразол-3-ил]-2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид. Сложный эфир: метил-2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат (Метод получения 70). Амин: 1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-3-амин. Колонка: YMC-Actus Triart C18 150 x 30 мм x 5 мкм. Растворитель: MeCN-H_2O (0,225% HCO_2H). Градиент (% органического растворителя): 25-55.	Белое твердое вещество (1,2 мг, 2,7%). ЖХМС м/z = 391 $[M+Na]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 2,07 (т, 1H), 2,22-2,23 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,75 (т, 2H), 3,83 (д, 2H), 4,02 (д, 2H), 4,25 (т, 2H), 6,71 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,90 (д, 1H), 9,17 (д, 1H).
85	 N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-этокси-2-(3-метоксипропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида гидрохлорид . Сложный эфир: метил-7-этокси-2-(3-метоксипропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 63). Амин: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин. Колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 мкм. Растворитель: MeCN-H_2O (0,05% HCl). Градиент (% органического растворителя): 22-42.	Белое твердое вещество (3,6 мг, 8,2%). ЖХМС м/z = 405 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,63 (т, 3H), 1,99-2,05 (м, 2H), 2,92 (т, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,50 (т, 2H), 4,42-4,49 (м, 2H), 6,49-6,76 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,99-8,04 (м, 1H), 8,43 (д, 1H), 9,19 (с, 1H).
86	 N-(6-этил-2-пиридил)-8-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат. Сложный эфир: метил-8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-	Белое твердое вещество (11,9 мг, 12%). ЖХМС м/z = 404 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,44 (т, 3H), 1,87 (кд, 2H), 2,10 (шир. дд, 2H), 3,08, (к, 2H), 3,25 (тт, 1H), 3,64 (тд, 2H), 4,15 (дд, 2H), 4,26-4,36 (м, 3H), 7,33

	карбоксилат (Метод получения 68). Амин: 6-этилпиридин-2-амин Колонка: SunFire C18, MeCN/H_2O/0,1% ТФУ Градиент (% органического растворителя): 10-70)	(д, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,25 (дд, 1H), 8,71 (д, 1H), 8,74 (с, 1H).
87	N-[1-(дифторметил)пиразол-3-ил]-8-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат  Сложный эфир: метил-8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат (Метод получения 68). Амин: 1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин. Колонка: SunFire C18, MeCN/H_2O/0,1% ТФУ Градиент (% органического растворителя): 10-70)	Белое твердое вещество (11 мг, 11%). ЖХМС м/z = 393 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,81-1,96 (м, 2H), 1,98-2,11 (м, 3H), 3,13-3,23 (м, 1H), 3,63 (тд, 2H), 4,08 (шир. дд, 2H), 4,34-4,44 (м, 3H), 7,05 (д, 1H), 7,31-7,59 (м, 1H), 8,06 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,95-9,02 (м, 1H).
88	 8-Метокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат. Сложный эфир: метил-8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат (Метод получения 68). Амин: 1-метил-1H-пиразол-3-амин. Колонка: SunFire C18, MeCN/H_2O/0,1% ТФУ Градиент (% органического растворителя): 10-70)	Белое твердое вещество (13 мг, 15%). ЖХМС м/z = 357 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,79-1,98 (м, 2H), 2,01-2,09 (м, 3H), 3,19 (тт, 1H), 3,62 (тд, 11,80, 2H), 3,87 (с, 3H), 4,03-4,15 (м, 2H), 4,39 (с, 3H), 6,71 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,96 (с, 1H).
89	 8-Метокси-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-	Белое твердое вещество (17 мг, 17%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,81-1,97 (м, 2H), 2,02-2,11 (м, 2H), 3,19 (тт, 1H), 3,63 (тд, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,04-4,12 (м, 2H), 4,38 (с, 3H), 6,41

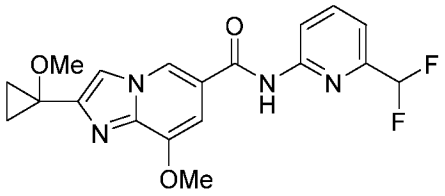
	карбоксамида трифторацетат. Сложный эфир: метил-8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат (Метод получения 68). Амин: 1-метил-1H-пиразол-5-амин. Колонка: SunFire C18, MeCN/H_2O/0,1% ТФУ Градиент (% органического растворителя): 10-70)	(д, 1H), 7,53 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,99 (с, 1H).

Пример 90: 2-[1-(2,2-Дифторэтил)азетидин-3-ил]-N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-этокси-имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



1,1-дифтор-2-иодэтан (19,8 мг, 0,103 ммоль) добавляли к раствору 2-(азетидин-3-ил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (Метод получения 100, 20 мг, 0,051 ммоль) и K_2CO_3 (14,3 мг, 0,103 ммоль) в MeCN (1 мл) при 15 °C, и смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 ч. Твердые вещества удаляли фильтрацией, и фильтрат выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток очищали преп-ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1), и полученный остаток очищали преп-ВЭЖХ (Колонка: Welch Xtimate C18 150 x 30 мм x 5 мкм; Растворитель:MeCN-H_2O (+10 мМ NH_4HCO_3); Градиент (% органического растворителя) 35–65) с получением 2-[1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил]-N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-этокси-имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида в виде белого твердого вещества (4,4 мг, 19%). ЖХМС м/z = 474 $[M+Na]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,65 (т, 3H), 2,92-3,02 (м, 2H), 3,48-3,56 (м, 2H), 3,82-3,92 (м, 3H), 4,34-4,40 (м, 2H), 5,72-6,02 (м, 1H), 6,46-6,75 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,96-8,01 (м, 1H), 8,43 (д, 1H), 9,07 (с, 1H).

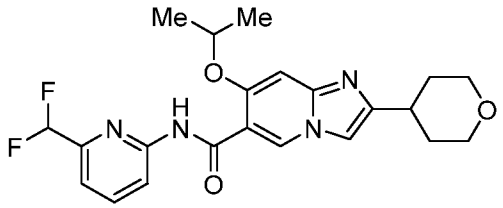
Пример 91: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-метокси-2-(1-метоксициклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид.



n-BuLi (0,652 мл, 2,5M в гексане) добавляли к 6-(дифторметил)пиридин-2-амину (235 мг, 1,63 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -80 °C. Смесь оставляли нагреваться до -30 °C, добавляли метил-8-метокси-2-(1-метоксициклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 62, 187,5 мг, 0,542 ммоль) в ТГФ (4 мл), и смесь перемешивали при -30 °C в течение 20 мин, а затем при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха в вакууме, и остаток разбавляли водой (10 мл), содержащей уксусную кислоту (98 мг, 1,63 ммоль) и экстрагировали EtOAc (2x15 мл). Объединенные экстракты выпаривали досуха *в вакууме*, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (SunFire 100*19 мм 5 мкм; H_2O-MeOH; 58%) с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-метокси-2-(1-метоксициклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (29,8 мг, выход 14%). ЖХМС *м/z* = 389 $(M+H)^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ:

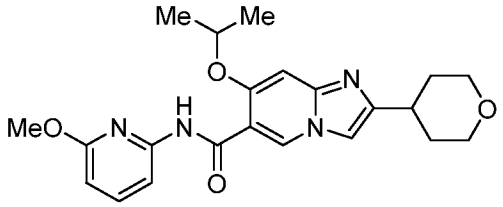
1,21 (с, 4H), 3,40 (с, 3H), 4,09 (с, 3H), 6,66 (т, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,99 (т, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,78 (с, 1H).

Пример 92: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



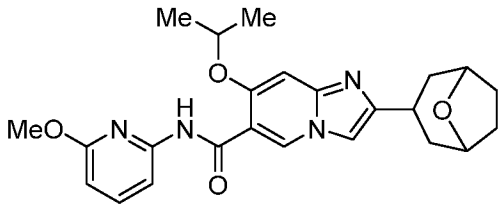
n-BuLi (0,6 мл, 2,5M в гексане) добавляли к 6-(дифторметил)пиридин-2-амину (100 мг, 0,7 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -78 °C, и смесь перемешивали в течение 30 мин перед тем, как добавляли метил-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 59, 53 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (4 мл), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ (SunFire 100*19 мм 5 мкм; H_2O-MeOH; 58%) с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (10,4 мг, выход 12%). ЖХМС *m/z* = 431 $(M+H)^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,39-1,63 (м, 6H), 1,75-1,89 (м, 2H), 2,02 (д, 2H), 2,87-3,00 (м, 1H), 3,55 (т, 2H), 4,06 (д, 2H), 4,62-4,95 (м, 1H), 6,47 (т, 1H), 6,92 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,86 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 9,00 (с, 1H), 10,72 (с, 1H).

Пример 93: 7-изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



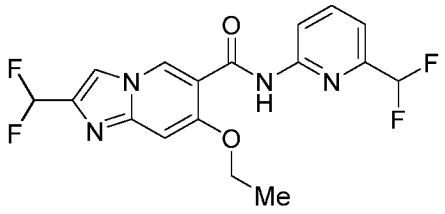
n-BuLi (0,4 мл, 2,5M в гексане) добавляли к 6-метоксипиридин-2-амину (156 мг, 0,491 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78 °C, и смесь перемешивали в течение 30 мин перед тем, как добавляли метил-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 59, 100 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (4 мл), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge C18 100x19 мм, 5мкм, MeOH/H_2O + модификатор 0,1% NH_4OH; градиент (% органического растворителя) 0-100) с получением 7-изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (24,4 мг, выход 12%). ЖХМС *m/z* = 411 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,49 (д, 6H), 1,59-1,73 (м, 2H), 1,90 (д, 2H), 2,82-2,97 (м, 1H), 3,46 (тд, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,87-3,96 (м, 2H), 4,89-5,15 (м, 1H), 6,60 (д, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,60-7,85 (м, 3H), 9,17 (с, 1H), 10,63 (с, 1H),

Пример 94: 2-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



n-BuLi (0,28 мл, 2,5М в гексане) добавляли к 6-метоксипиридин-2-амину (103 мг, 0,83 ммоль) в ТГФ (40 мл) при -78 °С в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 мин, и добавляли раствор метил-2-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 117, 95 мг, 0,276 ммоль) в ТГФ (10 мл), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли NH4Cl, и органическую фазу выпаривали досуха в вакууме, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge C18 100x19 мм, 5мкм, градиент 0–100% MeOH H_2O и модификатор 0,1% NH_4OH) с получением 2-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (86 мг, выход 71%).: ЖХМС *m/z* = 437 $[M+H]^+$; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,57 (д, 6Н), 1,64-1,96 (м, 6Н), 1,97-2,04 (м, 2Н), 3,15-3,25 (м, 1Н), 3,85 (д, 3Н), 4,48 (шир. с, 2Н), 4,74-4,86 (м, 1Н), 6,49 (д, 1Н), 6,88 (с, 1Н), 7,23 (с, 1Н), 7,59 (дд, 1Н), 7,85 (д, 1Н), 8,98 (с, 1Н), 10,50 (с, 1Н).

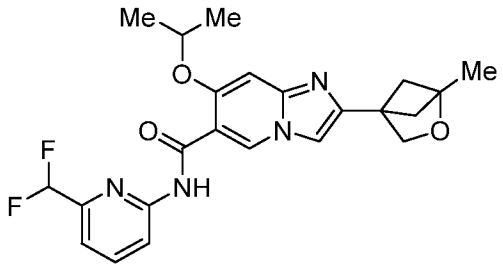
Пример 95: 2-(Дифторметил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид.



Часть А. Смесь метил-2-(дифторметил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 55, 100 мг, 370 мкмоль) и LiOH (17,7 мг, 0,74 ммоль) в ТГФ (2 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха *в вакууме*, и остаток растворяли в H_2O (5 мл) и промывали ДХМ (5 мл). Водный слой подкисляли до pH 4-5 и выпаривали досуха с получением 2-(дифторметил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты в виде смеси с LiCl, которую использовали в части В без дополнительной очистки. ЖХМС m/z = 257 $[M+H]^+$

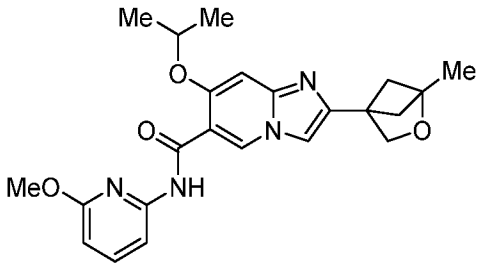
Часть В. Смесь 2-(дифторметил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Часть А; 120 мг, 0,468 ммоль), 6-(дифторметил)пиридин-2-амина (67,5 мг, 0,468 ммоль), 2-хлор-1-метил-пиридин-1-ия иодида (239 мг, 0,937 ммоль), TEA (142 мг, 1,41 ммоль) и MeCN (10 мл) перемешивали при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха *в вакууме*, разбавляли H_2O и экстрагировали $CHCl_3$ (3 x 10 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge C18 100*19 мм 5 мкм; NH_4OH-MeOH/NH_3; % органического растворителя: 50-100) с получением 2-(дифторметил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-этоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (8,4 мг 4,7%).: ЖХМС = m/z = 383 $[M+H]^+$; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,63 (т, 3Н), 4,27-4,47 (м, 2Н), 6,44–7,00 (м, 2Н), 7,06 (с, 1Н), 7,42 (д, 1Н), 7,98 (т, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 9,12 (с, 1Н).

Пример 96: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



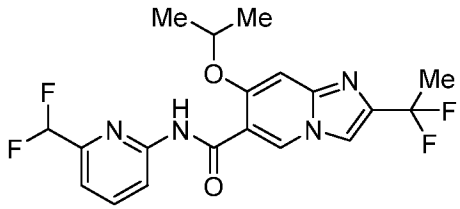
Смесь 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 78, 85 мг, 0,269 ммоль), 6-(дифторметил)пиридин-2-амина (38,7 мг, 0,269 ммоль), 2-хлор-1-метил-пиридин-1-ия иодида (137,3 мг, 0,538 ммоль) и TEA (81,57 мг, 0,806 ммоль) в MeCN (2 мл) нагревали при 70 °C в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха *в вакууме*, и остаток растворяли в EtOAc (2 мл) и промывали ($NaHCO_3$, 5 мл). Объединенные органические фазы выпаривали досуха *в вакууме* и очищали ВЭЖХ (XBridge C18 100x19 мм, 5мкм,градиент 0–100% MeOH H_2O и модификатор 0,1% NH_4OH) с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (45,1 мг, выход 38%). ЖХМС *м/z* = 443 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,16-1,58 (м, 9H), 1,75 (дд, 2H), 1,99 (дд, 2H), 3,88 (с, 2H), 4,82-5,04 (м, 1H), 6,89 (т, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,07 (т, 1H), 8,36 (д, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,86 (с, 1H).

Пример 97: 7-Изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



Смесь 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 78, 85 мг, 0,269 ммоль), 6-метоксипиридин-2-амина (33,4 мг, 0,269 ммоль), 2-хлор-1-метил-пиридин-1-ия иодида (137,3 мг, 0,538 ммоль) и TEA (81,6 мг, 0,806 ммоль) в MeCN (2 мл) нагревали при 70 °C в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха *в вакууме*, и остаток растворяли в EtOAc (5 мл) и промывали ($NaHCO_3$, 3 мл). Объединенные органические фазы выпаривали досуха *в вакууме* и очищали ВЭЖХ (XBridge C18 100x19 мм, 5мкм, градиент 0–100% MeOH H_2O и модификатор 0,1% NH_4OH) с получением 7-изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (37 мг, выход 31%). ЖХМС *м/z* = 423 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,42 (с, 3H), 1,49 (д, 6H), 1,73-1,78 (м, 2H), 1,96-2,02 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 4,93-5,06 (м, 1H), 6,60 (д, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,58-7,88 (м, 3H), 9,17 (с, 1H), 10,61 (с, 1H).

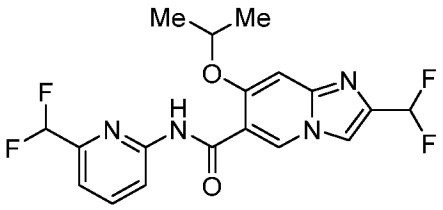
Пример 98: 2-(1,1-Дифторэтил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид

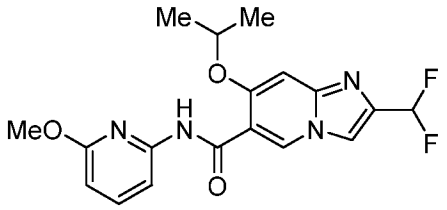
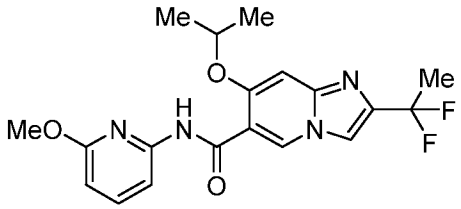


Смесь 2-(1,1-дифторэтил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 77, 350 мг, 1,23 ммоль), 6-(дифторметил)пиридин-2-амина (177 мг, 1,23 ммоль), 2-хлор-1-метил-пиридин-1-ия иодида (628 мг, 2,46 ммоль) и TEA (373 мг, 3,69 ммоль) в MeCN (10 мл) нагревали при 70 °C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (4x25 мл). Объединенные экстракты промывали (H_2O, 50 мл и солевым раствором, 50 мл), сушили (Na_2SO_4), выпаривали досуха в вакууме, и остаток очищали ВЭЖХ (XBridge C18 100x19 мм, 5мкм, градиент 0–100% MeOH H_2O и модификатор 0,1% NH_4OH) с получением 2-(1,1-дифторэтил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида в виде белого твердого вещества (77 мг, 15%). ЖХМС *м/z* = 411 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,42 (д, 6H), 2,01 (т, 3H), 4,92-4,95 (м, 1H), 6,88 (т, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,46 (д, 1H), 8,04-8,09 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,35 (шир. с, 1H), 9,13 (с, 1H), 10,88 (с, 1H).

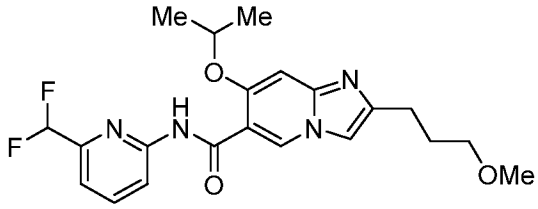
Примеры 99–101

Указанные в заголовке соединения получали способом, аналогичным тому, который был описан для примера 98, используя подходящую карбоновую кислоту и амин как проиллюстрировано в следующей таблице:

Пример	Наименование/структура/кислота/амин	Данные QC/Выход
99	2-(Дифторметил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Кислота: 2-(дифторметил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 76) Амин: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин	XBridge C18 100x19 мм, 5мкм,градиент 0–100% MeOH H_2O и модификатор 0,1% NH_4OH. Белое твердое вещество (29 мг, 6%). ЖХМС m/z = 397 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,43 (д, 6H), 4,87-4,98 (м, 1H), 6,69-7,32 (м, 3H), 7,48 (д, 1H), 8,08 (т, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 9,17 (с, 1H), 10,91 (с, 1H).
100	2-(Дифторметил)-7-изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид	XBridge C18 100x19 мм, 5мкм,градиент 0–100% MeOH H_2O и модификатор 0,1% NH_4OH. Белое твердое вещество (44 мг, 11%).

	 Кислота: 2-(дифторметил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 76) Амин: 6-метоксипиридин-2-амин	ЖХМС m/z = 377 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,49 (д, 6H), 3,84 (с, 3H), 4,86-5,15 (м, 1H), 6,61 (д, 1H), 6,92-7,26 (м, 2H), 7,71-7,90 (м, 2H), 8,25 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 10,61 (с, 1H).
101	2-(1,1-Дифторэтил)-7-изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Кислота: 2-(1,1-дифторэтил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 77) Амин: 6-метоксипиридин-2-амин	XBridge C18 100x19 мм, 5мкм,градиент 0–100% MeOH H_2O и модификатор 0,1% NH_4OH. Белое твердое вещество (61 мг, 13%). ЖХМС m/z = 391 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,49 (д, 6H), 2,02 (т, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,87-5,13 (м, 1H), 6,60 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,65-7,90 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 10,60 (с, 1H).

Пример 102: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(3-метоксипропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид

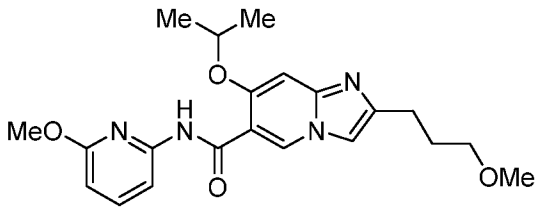


Часть A. Раствор NaOH (12,7 мг, 0,309 ммоль) в H_2O (2 мл) добавляли к метил-7-изопропокси-2-(3-метоксипропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилату (Метод получения 61, 73 мг, 0,237 ммоль) MeOH (3 мл), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 24 ч. HCl (10 M, 0,31 мл, 0,31 ммоль) добавляли и смесь выпаривали досуха и использовали в части B без любой очистки.

Часть B. 6-(дифторметил)пиридин-2-амин (17,3 мг, 0,12 ммоль), 2-хлор-1-метил-пиридин-1-ия иодид (61,2 мг, 0,239 ммоль) и TEA (36,4 мг, 0,359 ммоль) добавляли к остатку из части A в MeCN (2 мл), и смесь перемешивали при 70 °C в течение ночи. Охлажденную смесь выпаривали досуха, растворяли в EtOAc (5 мл), промывали (водн. $NaHCO_3$, 3 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали ВЭЖХ

(XBridge C18 100x19 мм, 5мкм, градиент 0–100% MeOH H_2O и модификатор 0,1% NH_4OH) с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(3-метоксипропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (15 мг, выход 30%). ЖХМС м/z = 419 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (д, 6H), 1,73-2,00 (м, 2H), 2,66 (т, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,37 (т, 2H), 4,91-5,01 (м, 1H), 6,89 (т, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 8,07 (т, 1H), 8,37 (д, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,86 (с, 1H).

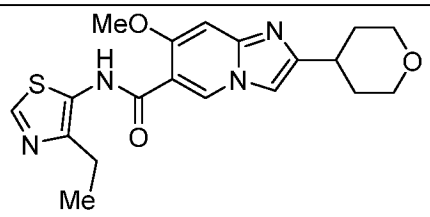
Пример 103: 7-Изопропокси-2-(3-метоксипропил)-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид

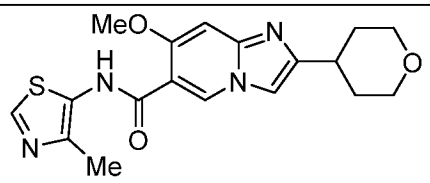
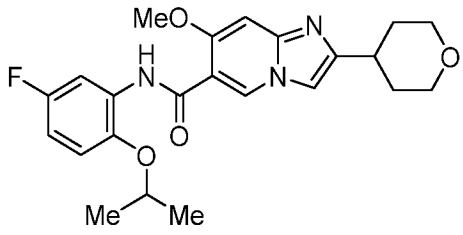
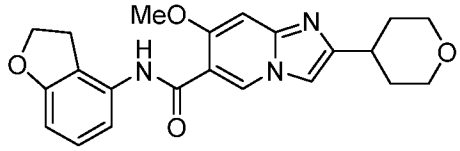
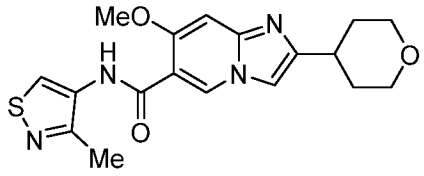


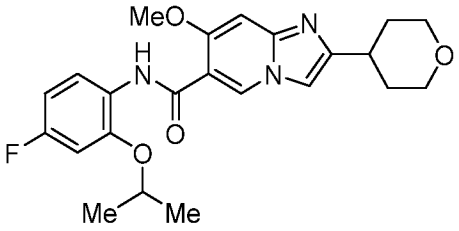
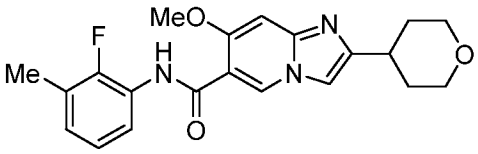
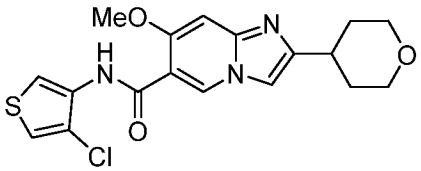
7-изопропокси-2-(3-метоксипропил)-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид получали путем, аналогичным примеру 107, используя метил-7-изопропокси-2-(3-метоксипропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат (Метод получения 61) и 6-метоксипиридин-2-амин. ЖХМС *м/z* = 399 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,49 (д, 6H), 1,79-2,00 (м, 2H), 2,67 (т, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,37 (т, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,87-5,09 (м, 1H), 6,60 (д, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,50-7,92 (м, 3H), 9,16 (с, 1H), 10,63 (с, 1H).

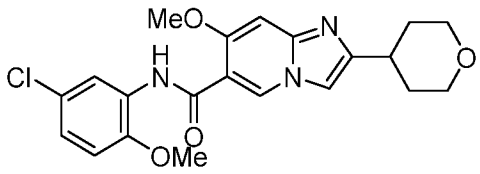
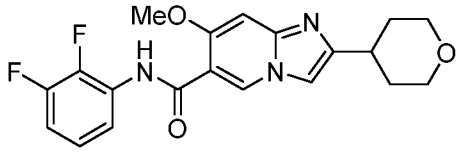
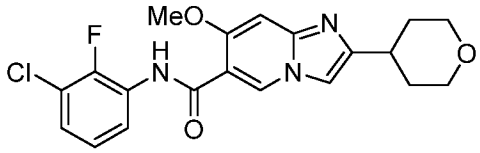
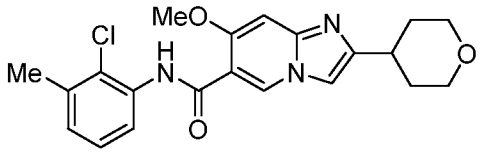
Примеры 104-116

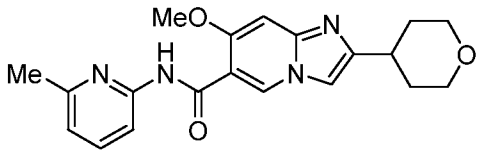
Указанные в заголовке соединения получали параллельно по следующему протоколу в масштабе 100 мг (продукта). Подходящий амин (1,0 экв.) и DIPEA (2,5 экв. + 1,0 экв. на каждый экв. кислоты для соли амина) добавляли к смеси 7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 75) (1,0 экв.) в безводном MeCN (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим прибавлением реагента Мукаямы (1,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 6 ч. Полученную смесь разбавляли MeOH (1,0 мл) и перемешивали до появления прозрачного раствора, фильтровали, и фильтрат очищали преп-ВЭЖХ (Waters SunFire C18 19 x 100 мм 5 мкм; градиент смеси H_2O-MeOH или H_2O-MeCN в качестве подвижной фазы, как указано в следующей таблице).

Пример	Структура/Наименование/ВЭЖХ	Амин/Выход/Данные
104	 N-(4-этилтиазол-5-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель:	4-этилтиазол-5-амин Выход: 12,7 мг ЖХМС м/z = 387 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,37 (т, 3H), 2,91-3,08 (м, 1H), 1,82 (кд, 2H), 2,03 (д, 2H), 2,81 (к, 2H), 3,50-3,60 (м, 2H), 4,02-4,10 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 7,13 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 10,22 (с, 1H).

	H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-80	
105	 7-Метокси-N-(4-метилтиазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-80 л	4-метилтиазол-5-амин Выход: 42,8 мг ЖХМС м/z = 373 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,70-1,77 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,88-2,93 (м, 1H), 3,47 (т, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 7,04 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 10,34 (с, 1H),
106	 N-(5-фтор-2-изопропоксифенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 60-100	5-фтор-2-изопропоксианилин Выход: 9,0 мг ЖХМС м/z = 428 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,42 (д, 6H), 1,74 (кд, 2H), 1,91-1,97 (м, 2H), 2,86-2,94 (м, 1H), 3,43-3,52 (м, 2H), 3,91-3,97 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,68 (гепт, 1H), 6,74 (тд, 1H), 6,98 (дд, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 8,37 (дд, 1H), 9,18 (с, 1H), 10,29 (с, 1H).
107	 N-(2,3-дигидробензофуран-4-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-90	2,3-дигидробензофуран-4-амин Выход: 71,9 мг ЖХМС м/z = 394 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,71-1,80 (м, 2H), 1,91-1,99 (м, 2H), 2,86-2,97 (м, 1H), 3,24 (т, 2H), 3,42-3,53 (м, 2H), 3,91-3,99 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 4,60 (т, 2H), 6,51 (д, 1H), 7,01-7,10 (м, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 9,69 (с, 1H).
108	 7-Метокси-N-(3-метилизотиазол-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-	3-метилизотиазол-4-амин Выход: 15,9 мг ЖХМС м/z = 373 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,63-1,71 (м, 2H), 1,87-1,95 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,88-2,93 (м, 1H), 3,41-3,52 (м, 2H), 3,89-3,96 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 7,10 (с, 1H), 7,69

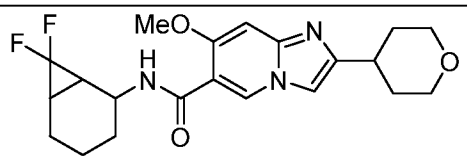
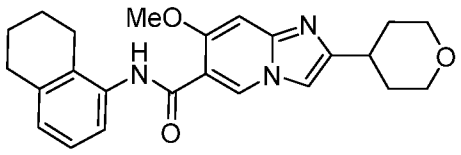
	а]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-80	(с, 1H), 9,04 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,10 (с, 1H).
109	 N-(4-фтор-2-изопропоксифенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 60-100	4-фтор-2-изопропоксианилин Выход: 21,8 мг ЖХМС m/z = 428 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,45 (д, 6H), 1,68-1,81 (м, 2H), 1,91-1,99 (м, 2H), 2,89-2,94 (м, 1H), 3,48 (т, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,75 (гепт, 1H), 6,60-6,69 (м, 1H), 6,82-6,90 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 8,48-8,56 (м, 1H), 9,18 (с, 1H), 10,10 (с, 1H).
110	 N-(2-фтор-3-метилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 55-95	2-фтор-3-метиланилин Выход: 35,6 мг ЖХМС m/z = 384 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,81 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,84-2,92 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 6,93 (т, 1H), 6,99-7,07 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 8,25 (т, 1H), 9,15 (с, 1H), 10,10-10,15 (м, 1H).
111	 N-(4-хлортиофен-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	4-хлортиофен-3-амин Выход: 2,4 мг ЖХМС m/z = 392 $[M+H]^+$

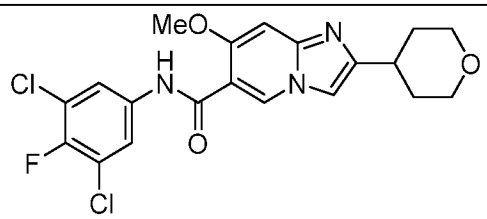
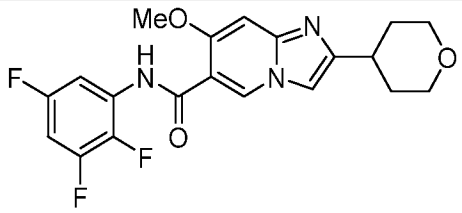
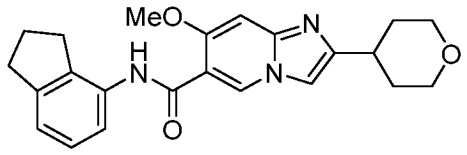
112	 N-(5-хлор-2-метоксифенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 60-100	5-хлор-2-метоксианилин Выход: 14,2 мг ЖХМС m/z = 416 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,80 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 2,91 (с, 1H), 3,48 (т, 2H), 3,91-3,97 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 4,13 (с, 3H), 6,96-7,05 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 8,51-8,56 (м, 1H), 9,17 (с, 1H), 10,52 (с, 1H).
113	 N-(2,3-дифторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 65-90	2,3-дифторанилин Выход: 13,9 мг ЖХМС m/z = 388 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,80 (м, 2H), 1,94 (д, 2H), 2,87-2,92 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 6,96-7,04 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,12-7,17 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,18 (т, 1H), 9,14 (с, 1H), 10,20 (с, 1H),
114	 N-(3-хлор-2-фторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 60-100	3-хлор-2-фторанилин Выход: 65,1 мг ЖХМС m/z = 404 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,61-1,73 (м, 2H), 1,87-1,95 (м, 2H), 2,88-2,93 (м, 1H), 3,41-3,51 (м, 2H), 3,92 (д, 2H), 4,01 (с, 3H), 7,10 (с, 1H), 7,27 (т, 1H), 7,35-7,44 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 8,03-8,11 (м, 1H), 9,06 (с, 1H), 10,21 (с, 1H).
115	 N-(2-хлор-3-метилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 60-100	2-хлор-3-метиланилин Выход: 10,8 мг ЖХМС m/z = 400 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,74 (кд, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,86-2,94 (м, 1H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,92-3,98 (м, 2H), 4,15 (с, 3H), 7,04 (д, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,61 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 9,19 (с, 1H), 10,47 (с, 1H).

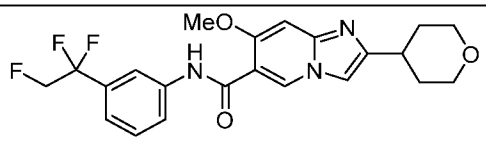
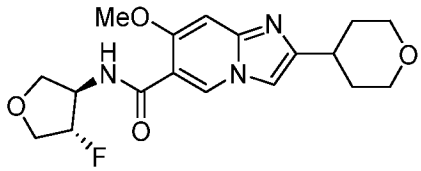
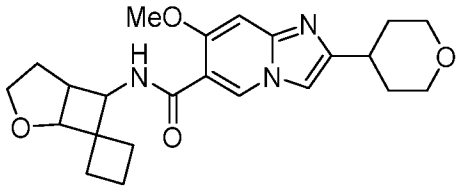
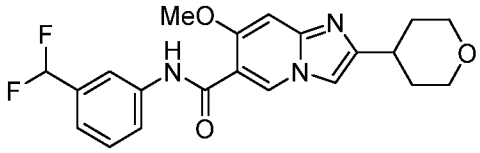
116	 7-Метокси-N-(6-метилпиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	6-метиланилин Выход: 19 мг; 19% ЖХМС м/z = 367 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,66-1,81 (м, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,87-2,92 (м, 1H), 3,42-3,56 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 6,93 (д, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,64 (т, 1H), 8,10 (д, 1H), 9,12 (с, 1H), 10,12 (с, 1H).

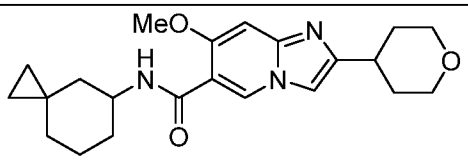
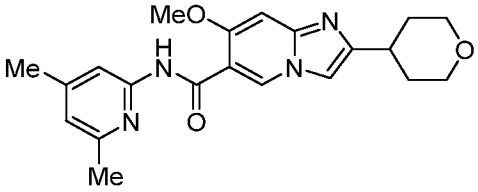
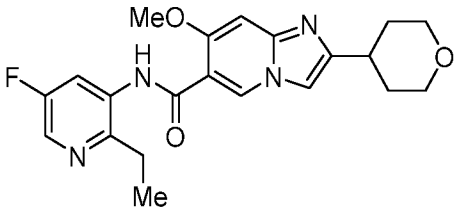
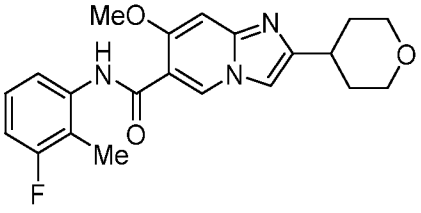
Примеры 117-203

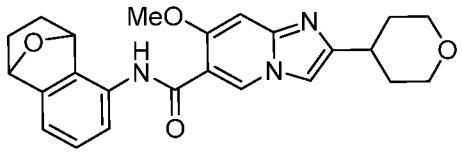
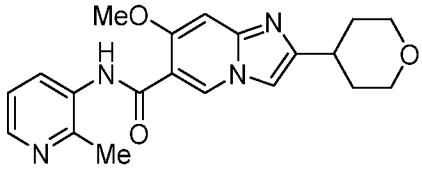
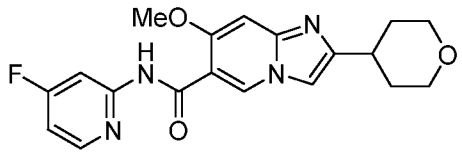
Указанные в заголовке соединения получали параллельно по следующему протоколу в масштабе 100 мг (продукта). Подходящий амин (1,0 экв.) добавляли к смеси 7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 75, 1,0 экв.), EDC (1 экв.) и HOAt (1 экв.) в ДМСО (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим прибавлением TEA (1,1 экв. + 1 экв. на каждый эквивалент кислоты для солей амина). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 24 ч. После того, как все исходные материалы были израсходованы, как показала ЖХМС, полученную смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire C18 19 x 100 мм 5 мкм; градиент смеси H_2O-MeOH или H_2O-MeCN в качестве подвижной фазы, как указано в следующей таблице) с получением указанных в заголовке соединений.

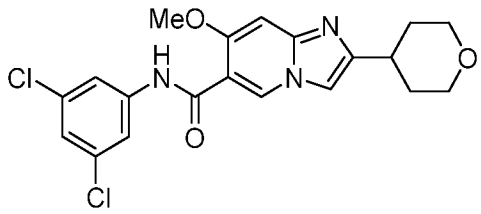
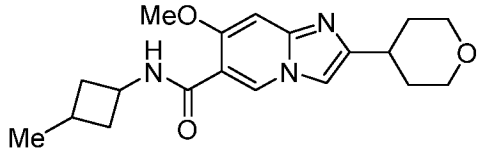
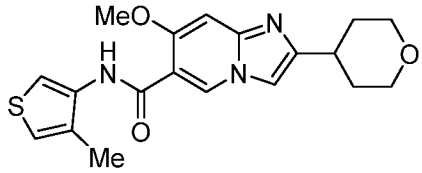
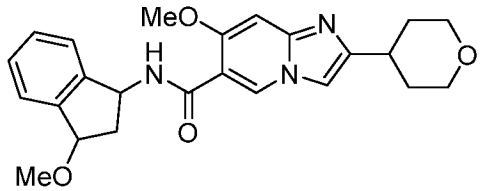
Пример	Структура/Наименование/ВЭЖХ	Амин/Выход/Данные
117	 N-(7,7-дифторбицикло[4.1.0]гептан-2-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH/ Градиент (% органического растворителя): 30-80	7,7-дифторбицикло[4.1.0]гептан-2-амин Выход: 7,7 мг, 7% ЖХМС *m/z* = 406 $[M+H]^+$
118	 7-Метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид	5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-амин Выход: 7,6 мг, 8% ЖХМС *m/z* = 406 $[M+H]^+$

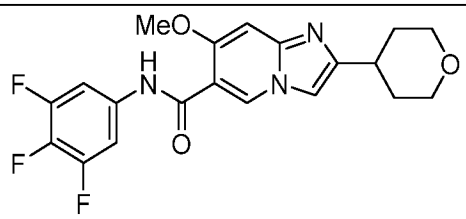
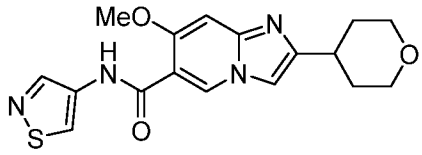
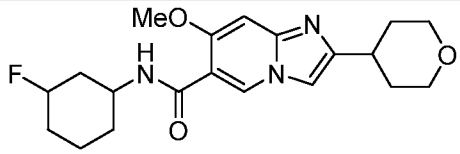
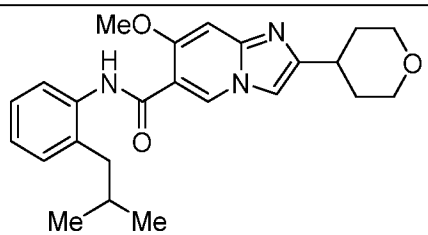
	Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	
119	 N-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3,5-дихлор-4-метиланилин Выход: 36 мг, 34% ЖХМС *m/z* = 438 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,66–1,77 (м, 2H), 1,89–1,97 (м, 2H), 2,83–2,91 (м, 1H), 3,42–3,52 (м, 2H), 3,90–3,98 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 6,95 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,96 (д, 2H), 8,89 (с, 1H), 10,10 (с, 1H).
120	 7-Метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(2,3,5-трифторфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	2,3,5-трифторанилин Выход: 5,5 мг, 5% ЖХМС *m/z* = 406 $[M+H]^+$
121	 N-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид,Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	2,3-дигидро-1H-инден-4-амин Выход: 23 мг, 23% ЖХМС *m/z* = 392 $[M+H]^+$

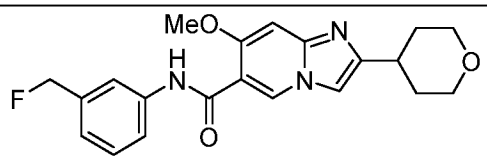
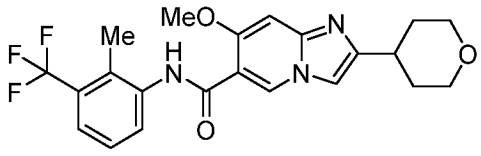
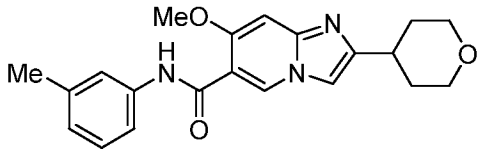
122	 7-Метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(3-(1,1,2-трифторэтил)фенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3-(1,1,2-трифторэтил)анилин Выход: 19 мг, 19% ЖХМС *m/z* = 434 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,69–1,77 (м, 2H), 1,90–1,98 (м, 2H), 2,87–2,91 (м, 1H), 3,42–3,52 (м, 2H), 3,91–3,98 (м, 2H), 4,04 (с, 3H), 4,72 (т, 1H), 4,84 (т, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 10,11 (с, 1H).
123	 рац-N-((3R,4S)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	рац-(3R,4S)-4-фтортетрагидрофуран-3-амин Выход: 30%, 29% ЖХМС *m/z* = 364 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,66-1,78 (м, 2H), 1,89-1,95 (м, 2H), 2,82-2,91 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,52-3,59 (м, 1H), 3,90-3,97 (м, 2H), 3,97-4,06 (м, 4H), 4,06-4,16 (м, 2H), 4,59-4,74 (м, 1H), 5,15-5,31 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,99 (с, 1H).
124	 7-Метокси-N-(4-оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутан]-7-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	4-оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутан]-7-амин Выход: 35 мг, 33% ЖХМС *m/z* = 412 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,66-1,78 (м, 5H), 1,78-1,88 (м, 3H), 1,90-1,95 (м, 2H), 2,05-2,21 (м, 2H), 2,78-2,84 (м, 1H), 2,84-2,91 (м, 1H), 3,19-3,24 (м, 1H), 3,42-3,50 (м, 2H), 3,60-3,78 (м, 1H), 3,90-3,98 (м, 2H), 3,98-4,03 (м, 3H), 4,03-4,27 (м, 2H), 6,92-7,00 (м, 1H), 7,49-7,56 (м, 1H), 7,83-8,04 (м, 1H), 8,89-9,00 (м, 1H).
125	 N-(3-(дифторметил)фенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель:	3-дифторметиланилин Выход: 6,3 мг, 6,3% ЖХМС *m/z* = 402 $[M+H]^+$

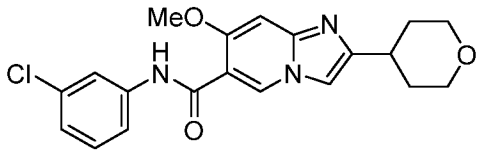
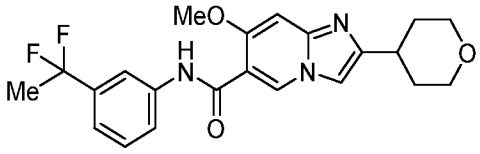
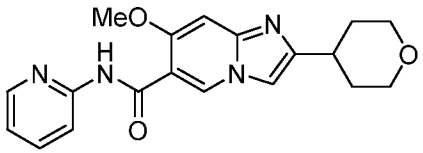
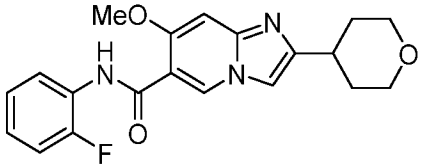
	H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	
126	 7-Метокси-N-(спиро[2,5]октан-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	спиро[2,5]октан-5-амин Выход: 7,1 мг, 7% ЖХМС *m/z* = 384 $[M+H]^+$
127	 N-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	4,6-диметилпиридин-2-амин Выход: 10,2 мг, 10% ЖХМС *м/z* = 381 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,67-1,80 (м, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,89 (тт, 1H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 6,76 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 10,05 (с, 1H).
128	 N-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	2-этил-5-фторпиридин-3-амин Выход: 10,6 мг, 11,7% ЖХМС *m/z* = 399 $[M+H]^+$
129		3-фтор-2-метиланилин Выход: 7,1 мг, 6,7% ЖХМС *m/z* = 384 $[M+H]^+$

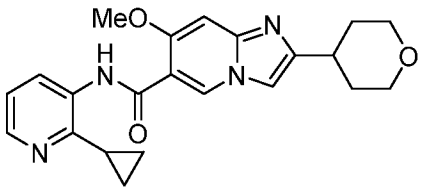
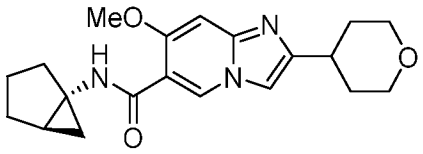
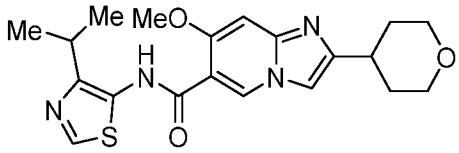
	N-(3-фтор-2-метилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	
130	 7-Метокси-N-(1,2,3,4-тетрагидро-1,4-ероксинафталин-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	1,2,3,4-тетрагидро-1,4-ероксинафталин-5-амин Выход: 8,1 мг, 8,5% ЖХМС *m/z* = 420 $[M+H]^+$
131	 7-Метокси-N-(2-метилпиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	2-метилпиридин-3-амин Выход: 36,4 мг, 33% ЖХМС *м/z* = 367 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,81 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,81-2,94 (м, 1H), 3,42-3,53 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 7,04 (с, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,19 (дд, 1H), 8,39 (д, 1H), 9,11 (с, 1H), 9,81 (с, 1H).
132	 N-(4-фторпиридин-2-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 45-70	4-фторпиридин-2-амин Выход: 8,3 мг, 8% ЖХМС *m/z* = 371 $[M+H]^+$

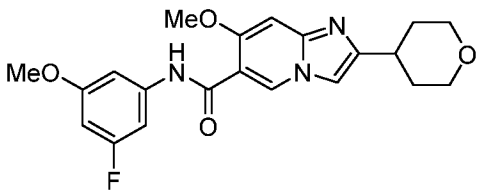
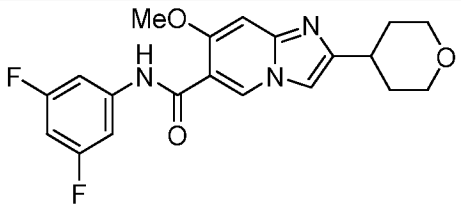
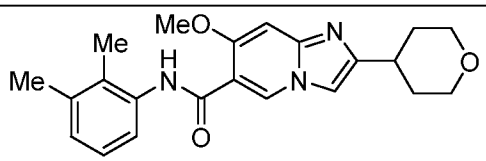
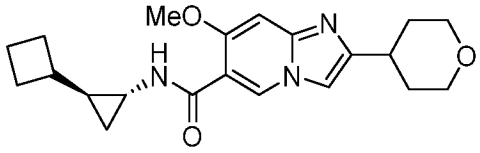
133	 N-(3,5-дихлорфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3,5-дихлоранилин Выход: 18 мг, 18% ЖХМС *m/z* = 420 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,73 (кд, 2H), 1,90-1,96 (м, 2H), 2,88 (тт, 1H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,90-3,98 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 6,95 (с, 1H), 7,07-7,12 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,81-7,85 (м, 2H), 8,88 (с, 1H), 10,13 (с, 1H).
134	 7-Метокси-N-(3-метилциклобутил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	3-метилциклобутиламин Выход: 12,3 мг, 13% ЖХМС *m/z* = 344 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,10-1,24 (м, 3H), 1,54-1,65 (м, 1H), 1,65-1,77 (м, 2H), 1,88-1,95 (м, 2H), 1,96-2,12 (м, 2H), 2,14-2,43 (м, 2H), 2,81-2,91 (м, 1H), 3,41-3,51 (м, 2H), 3,89-3,96 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 4,19-4,59 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,89-8,03(м, 1H), 8,83-8,88 (м, 1H).
135	 7-Метокси-N-(4-метилтиофен-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	4-метилтиофен-3-амин Выход: 6 мг, 6% ЖХМС *m/z* = 372 $[M+H]^+$
136	 7-Метокси-N-(3-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH	3-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин Выход: 14,5 мг, 15% ЖХМС *m/z* = 422 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,74-1,89 (м, 2H), 1,92-2,02 (м, 3H), 2,82-2,93 (м, 1H), 2,93-3,00 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,49-3,59 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,01-4,09 (м, 2H), 4,70-4,77 (м, 1H), 5,57-5,65 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,28-7,35 (м, 2H), 7,40-7,47 (м, 2H), 8,24 (д, 1H), 8,95 (с, 1H).

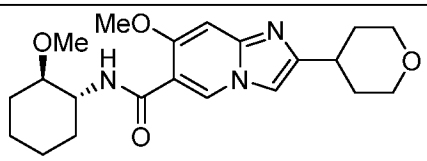
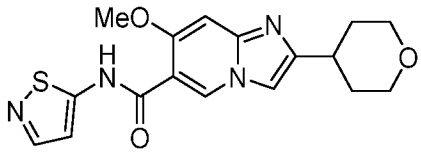
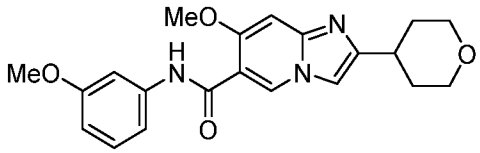
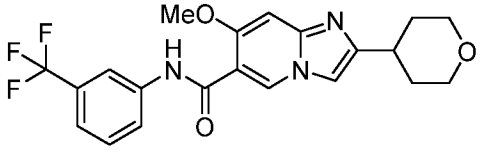
	Градиент (% органического растворителя): 50-100	
137	 7-Метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-N-(3,4,5-трифторфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3,4,5-трифторанилин Выход: 28,6 мг, 26% ЖХМС *m/z* = 406 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,73 (кд, 2H), 1,89-1,97 (м, 2H), 3,90-3,98 (м, 2H), 2,81-2,95 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 6,95 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,64-7,73 (м, 2H), 8,90 (с, 1H), 10,14 (с, 1H).
138	 N-изотиазол-4-ил-7-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	изотиазоламин Выход: 36 мг, 35% ЖХМС *м/z* = 359 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,66-1,81 (м, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H), 2,83-2,95 (м, 1H), 3,47 (тд, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,03 (с, 3H), 6,96 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 10,48 (с, 1H).
139	 N-(3-фторциклогексил)-7-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	3-фторциклогексиламин Выход: 29 мг, 28% ЖХМС *м/z* = 376 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,35-1,53 (м, 2H), 1,53-1,68 (м, 2H), 1,69-1,79 (м, 3H), 1,80-1,98 (м, 4H), 2,14-2,17 (м, 1H), 2,82-2,91 (м, 1H), 3,41-3,50 (м, 2H), 3,89-3,96 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 4,03-4,17 (м, 1H), 4,67-5,02 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,74-8,24 (м, 1H), 8,85-8,94 (м, 1H).
140		2-изобутиланилин Выход: 15,5 мг, 15% ЖХМС *м/z* = 408 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 0,93 (д, 6H), 1,76-1,95 (м, 3H), 1,98-2,06 (м, 2H), 2,51 (д, 2H), 2,95-3,00 (м, 1H), 3,55 (т, 2H),

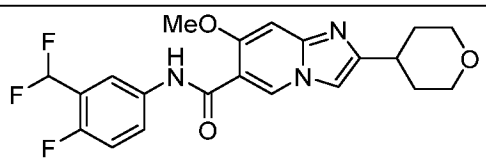
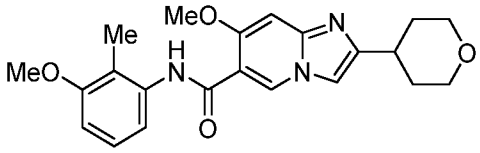
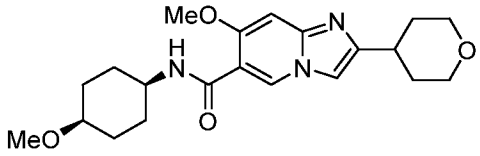
	N-(2-изобутилфенил)-7-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3,99-4,16 (м, 5H), 6,98 (с, 1H), 7,07-7,14 (м, 1H), 7,14-7,20 (м, 1H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,26-7,30 (м, 1H), 8,04 (д, 1H), 9,03 (с, 1H), 9,52 (с, 1H).
141	 N-[3-(фторметил)фенил]-7-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3-фторметиланилин Выход: 18,4 мг, 19% ЖХМС *m/z* = 384 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,73 (кд, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H), 2,89 (тт, 1H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,90-3,98 (м, 2H), 4,04 (с, 3H), 5,38 (д, 2H), 6,96 (с, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,35 (т, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,77-7,81 (м, 1H), 8,92 (с, 1H), 9,98 (с, 1H).
142	 7-Метокси-N-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	2-метил-3-трифторметиланилин Выход: 19,5 мг, 19% ЖХМС *m/z* = 434 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,81 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,87-2,91 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 7,03 (с, 1H), 7,38 (т, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 9,09 (с, 1H), 9,84 (с, 1H).
143	 7-Метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(м-толил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид	3-метиланилин Выход: 50 мг, 47% ЖХМС *m/z* = 366 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,67-1,79 (м, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,84-2,93 (м, 1H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,90-3,98 (м, 2H), 4,05 (с, 3H), 6,87 (д, 1H), 6,96

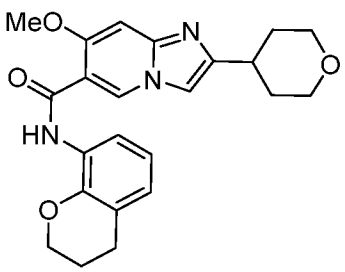
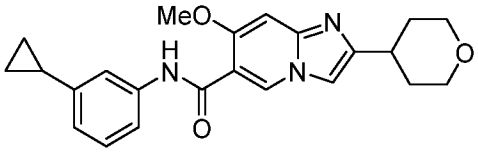
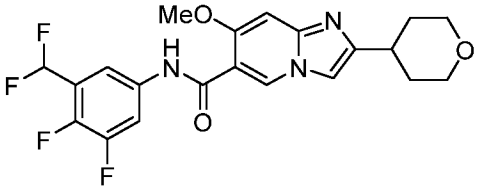
	Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	(с, 1H), 7,17 (т, 1H), 7,47-7,55 (м, 3H), 8,92 (с, 1H), 9,80 (с, 1H).
144	 N-(3-хлорфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3-хлоранилин Выход: 49 мг, 47% ЖХМС *m/z* = 386 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,80 (м, 2H), 1,94 (д, 2H), 2,86-2,91 (м, 1H), 3,47 (т, 2H), 3,94 (д, 2H), 4,03 (с, 3H), 6,95 (с, 1H), 7,06 (д, 1H), 7,29 (т, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 10,03 (с, 1H).
145	 N-(3-(1,1-дифторэтил)фенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3-(1,1-дифторэтил)анилин Выход: 7,8 мг, 8% ЖХМС *m/z* = 416 $[M+H]^+$
146	 7-Метокси-N-(пиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	2-аминопиридин Выход: 9,3 мг, 9,8% ЖХМС *m/z* = 353 $[M+H]^+$
147	 N-(2-фторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-	2-фторанилин Выход: 25,4 мг, 26,8% ЖХМС *m/z* = 370 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,80 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 2,84-2,95 (м, 1H), 3,47 (т, 2H), 3,95 (д, 2H), 4,09-4,14 (м, 3H), 7,05 (с, 1H), 7,08-

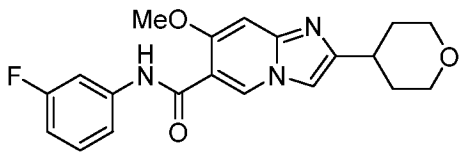
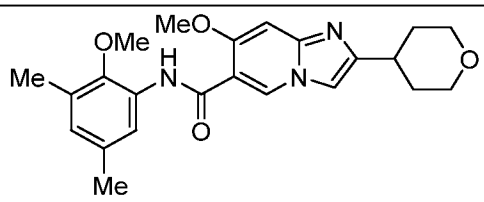
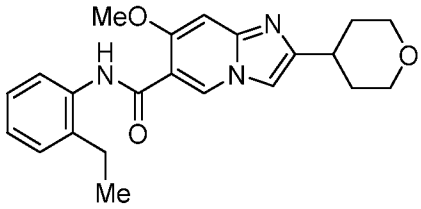
	а]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	7,12 (м, 1H), 7,13-7,23 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 8,43 (т, 1H), 9,15 (с, 1H), 10,14 (с, 1H).
148	 N-(2-циклопропилпиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	2-циклопропилпиридин-3-амин Выход: 24 мг, 26% ЖХМС *m/z* = 393 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 0,97-1,04 (м, 2H), 1,05-1,10 (м, 2H), 1,70-1,80 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 2,10-2,19 (м, 1H), 2,85-2,92 (м, 1H), 3,42-3,53 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 7,04 (с, 1H), 7,12 (дд, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,15-8,21 (м, 1H), 8,31 (д, 1H), 9,12 (с, 1H), 10,02 (с, 1H).
149	 рац-N-((1R,5R)-бицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	рац-(1R,5R)-бицикло[3.1.0]гексан-1-амина гидрохлорид Выход: 7,5 мг, 7% ЖХМС *m/z* = 356 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,73-0,79 (м, 2H), 1,17-1,29 (м, 1H), 1,40-1,47 (м, 1H), 1,61-1,77 (м, 4H), 1,88-1,95 (м, 2H), 1,97-2,02 (м, 2H), 1,99-2,08 (м, 1H), 2,86 (тт, 1H), 3,41-3,50 (м, 2H), 3,89-3,96 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 6,89 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,86 (с, 1H).
150	 N-(4-изопропилтиазол-5-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	4-изопропилтиазол-5-амин Выход: 9,3 мг, 9% ЖХМС *m/z* = 401 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,33 (д, 6H), 1,74 (кд, 2H), 1,91-1,97 (м, 2H), 2,85-2,94 (м, 1H), 3,15 (гепт, 1H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 7,05 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 10,31 (с, 1H).

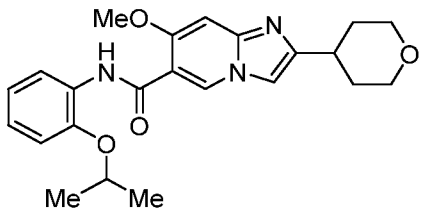
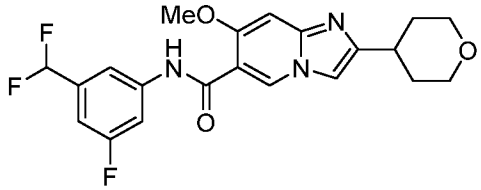
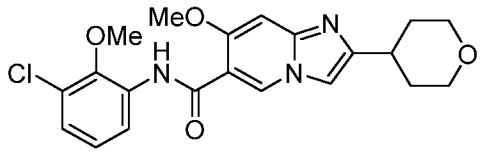
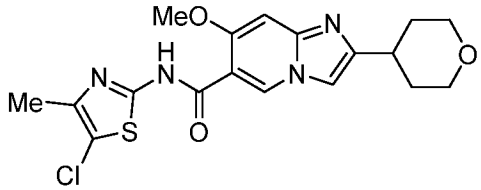
151	 N-(3-фтор-5-метоксифенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3-фтор-5-метоксианилин Выход: 9,5 мг, 10% ЖХМС *m/z* = 400 $[M+H]^+$
152	 N-(3,5-дифторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3,5-дифторанилин Выход: 19,5 мг, 21% ЖХМС *м/z* = 388 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,73 (кд, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H), 2,86-2,91 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 6,59-6,68 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,45-7,51 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 10,18 (с, 1H).
153	 N-(2,3-диметилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	2,3-диметиланилин Выход: 9,7 мг, 9% ЖХМС *м/z* = 380 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,68-1,80 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,89 (тт, 1H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 6,96 (д, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,06 (т, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 9,08 (с, 1H), 9,64 (с, 1H).
154	 рац-N-((1R,2S)-2-циклобутилциклопропил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH	рац-(1R,2S)-2-циклобутилциклопропан-1-амин Выход: 45,1 мг, 46% ЖХМС *м/z* = 370 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 0,56-0,65 (м, 1H), 0,65-0,74 (м, 1H), 1,01-1,08 (м, 1H), 1,64-1,87 (м, 6H), 1,88-1,95 (м, 2H), 1,97-2,07 (м, 2H), 2,15-2,25 (м, 1H), 2,57-2,66 (м, 1H), 2,80-2,92 (м, 1H), 3,41-3,51 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 3,90-

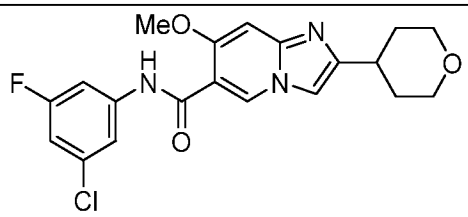
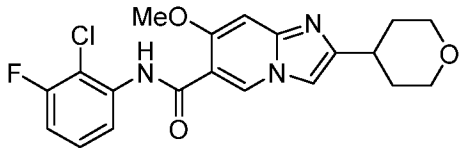
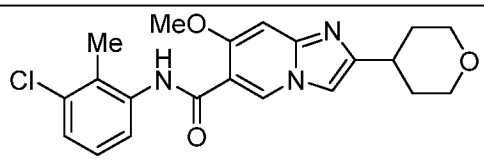
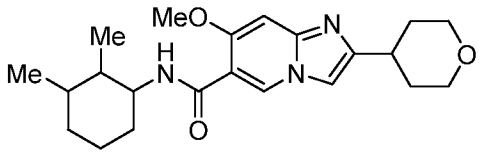
	Градиент (% органического растворителя): 50-100	3,94 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 6,88 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 8,87 (с, 1H).
155	 Рац-7-метокси-N-((1R,2R)-2-метоксициклогексил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	рац-(1R,2R)-2-метоксициклогексан-1-амин Выход: 32,7 мг, 32% ЖХМС *m/z* = 388 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,21-1,46 (м, 4H), 1,60-1,64 (м, 1H), 1,65-1,79 (м, 3H), 1,88-1,96 (м, 2H), 2,00-2,05 (м, 1H), 2,08-2,15 (м, 1H), 2,82-2,92 (м, 1H), 3,16-3,22 (м, 1H), 3,34 (с, 3H), 3,46 (тд, 2H), 3,75-3,79 (м, 1H), 3,89-3,97 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 6,92 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 8,90 (с, 1H).
156	 N-(изотиазол-5-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	изотиазол-5-амин Выход: 11,8 мг, 12,8% ЖХМС *m/z* = 359 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,75-1,89 (м, 2H), 1,97-2,00 (м, 2H), 2,94-2,99 (м, 1H), 3,54 (тд, 2H), 4,01-4,09 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 6,87-6,93 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 8,23-8,28 (м, 1H), 9,02 (с, 1H), 10,62 (с, 1H).
157	 7-Метокси-N-(3-метоксифенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	3-метоксианилин Выход: 35,3 мг, 35% ЖХМС *m/z* = 382 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,75-1,90 (м, 2H), 1,97-2,05 (м, 2H), 2,90-3,03 (м, 1H), 3,49-3,60 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,02-4,06 (м, 2H), 4,04-4,08 (м, 3H), 6,69 (дд, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,03-7,10 (м, 1H), 7,22-7,29 (м, 2H), 7,38-7,44 (м, 1H), 8,98 (с, 1H), 9,62 (с, 1H).
158		3-трифторметиланилин Выход: 32,9 мг, 31% ЖХМС *m/z* = 420 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 +

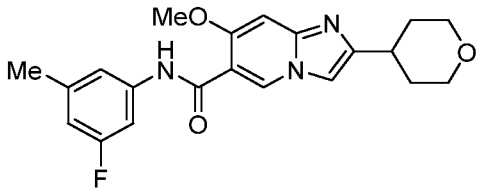
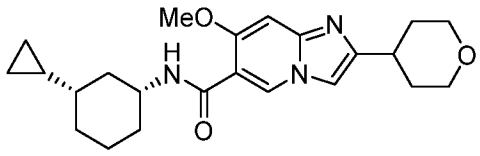
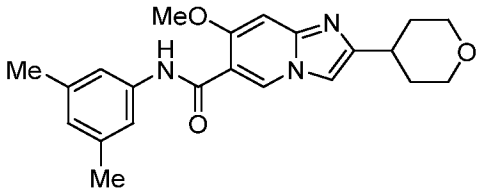
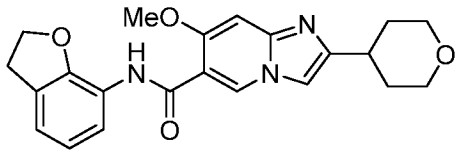
	7-Метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	CCl_4) δ: 1,70-1,80 (м, 2H), 1,94 (д, 2H), 2,86-2,91 (м, 1H), 3,47 (т, 2H), 3,94 (д, 2H), 4,03 (с, 3H), 6,96 (с, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,46-7,56 (м, 2H), 7,95 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 10,18 (с, 1H).
159	 N-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3-дифторметил-4-фторанилин Выход: 8,0 мг ЖХМС *m/z* = 420 $[M+H]^+$
160	 7-Метокси-N-(3-метокси-2-метилфенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	2-метил-3-метоксианилин Выход: 5,5 мг, 5% ЖХМС *m/z* = 396 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,71-1,80 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,87-2,92 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 6,73 (д, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,13 (т, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 9,10 (с, 1H), 9,67 (с, 1H).
161	 7-Метокси-N-((1s,4s)-4-метоксициклогексил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	(1s,4s)-4-метоксициклогексан-1-амин Выход: 9,6 мг ЖХМС *m/z* = 388 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,29-1,39 (м, 4H), 1,65-1,77 (м, 2H), 1,88-1,95 (м, 2H), 1,97-2,02 (м, 4H), 2,82-2,90 (м, 1H), 3,09-3,17 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,41-3,49 (м, 2H), 3,77-3,85 (м, 1H), 3,90-3,95 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 6,90 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 8,87 (с, 1H).

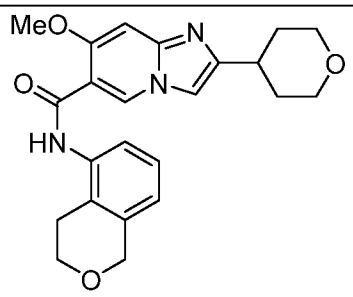
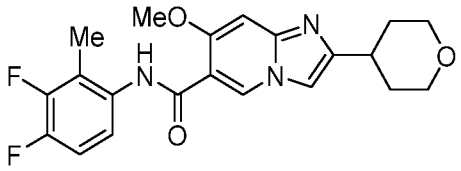
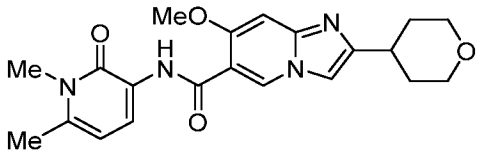
162	 N-(хроман-8-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 0-100	хроман-8-амин Выход: 32,8 мг, 32% ЖХМС *m/z* = 408 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,81 (м, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H), 2,04-2,09 (м, 2H), 2,78-2,85 (м, 2H), 2,85-2,91 (м, 1H), 3,47 (т, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,33-4,40 (м, 2H), 6,71-6,82 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 9,14 (с, 1H), 10,39 (с, 1H).
163	 N-(3-циклопропилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3-циклопропиланилин Выход: 18,1 мг, 17% ЖХМС *m/z* = 392 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 0,67-0,75 (м, 2H), 0,91-1,00 (м, 2H), 1,75-1,88 (м, 2H), 1,88-1,96 (м, 1H), 1,97-2,05 (м, 2H), 2,94-2,99 (м, 1H), 3,55 (тд, 2H), 4,02-4,06 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 6,84 (д, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,20-7,28 (м, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 8,98 (с, 1H), 9,55 (с, 1H).
164	 N-(3-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3-(дифторметил)-4,5-дифторанилин Выход: 20,7 мг, 21% ЖХМС *m/z* = 438 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,69-1,80 (м, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H), 2,86-2,91 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 6,91-7,23 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,75-7,80 (8,89 (с, 1H), м, 1H), 8,06-8,11 (м, 1H), 10,21 (с, 1H).

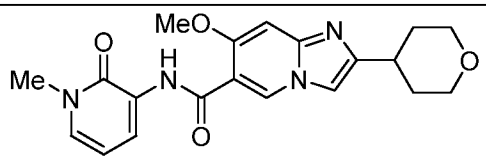
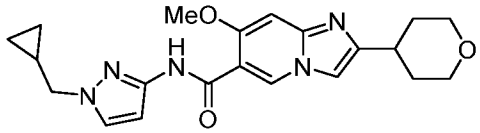
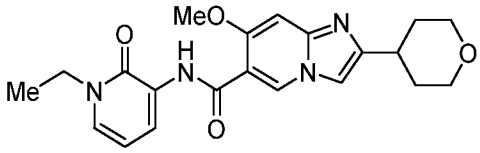
165	 N-(3-фторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3-фторанилин Выход: 32 мг ЖХМС *m/z* = 370 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,81 (м, 2H), 1,89-1,97 (м, 2H), 2,86-2,91 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,90-3,98 (м, 2H), 4,03 (с, 3H), 6,80 (т, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,25-7,35 (м, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 8,92 (с, 1H), 10,05 (с, 1H).
166	 7-Метокси-N-(2-метокси-3,5-диметилфенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	2-метокси-3,5-диметиланилин Выход: 7,5 мг, 7% ЖХМС *m/z* = 410 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,74 (кд, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,85-2,94 (м, 1H), 3,47 (тд, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,15 (с, 3H), 6,69 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,13 (д, 1H), 9,13 (с, 1H), 10,34 (с, 1H).
167	 N-(2-этилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	2-этиланилин Выход: 14,8 мг, 15% ЖХМС *m/z* = 380 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,28 (т, 3H), 1,83 (кд, 2H), 1,98-2,06 (м, 2H), 2,68 (к, 2H), 2,90-3,03 (м, 1H), 3,50-3,60 (м, 2H), 4,01-4,09 (м, 5H), 6,97 (с, 1H), 7,12 (т, 1H), 7,19-7,27 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 9,03 (с, 1H), 9,63 (с, 1H).

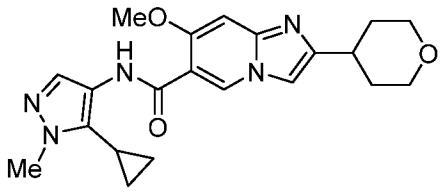
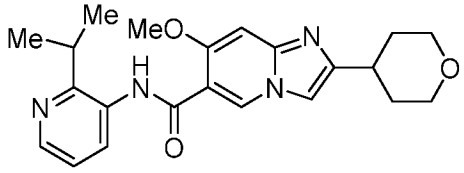
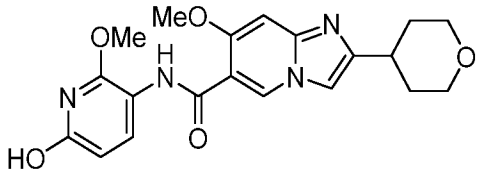
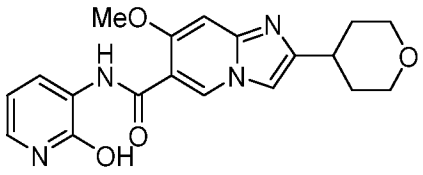
168	 N-(2-изопропоксифенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	2-изопропоксианилин Выход: 6,0 мг, 6% ЖХМС *m/z* = 410 $[M+H]^+$
169	 N-(3-(дифторметил)-5-фторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3-(дифторметил)-5-фторанилина гидрохлорид Выход: 16,2 мг, 17% ЖХМС *м/z* = 420 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,80 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 2,83-2,95 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,03 (с, 3H), 6,71-7,04 (м, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 8,90 (с, 1H), 10,23 (с, 1H).
170	 N-(3-хлор-2-метоксифенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	3-хлор-2-метоксианилин Выход: 13,3 мг, 12% ЖХМС *м/z* = 416 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,82 (кд, 2H), 1,98-2,06 (м, 2H), 2,95-3,00 (м, 1H), 3,50-3,60 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 4,02-4,09 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 6,97 (с, 1H), 7,03-7,13 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 8,43-8,50 (м, 1H), 9,00 (с, 1H), 10,49 (с, 1H).
171	 N-(5-хлор-4-метилтиазол-2-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH	5-хлор-4-метилтиазол-2-амин Выход: 16,5 мг, 16% ЖХМС *м/z* = 407 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,67-1,79 (м, 2H), 1,89-1,96 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,88 (тт, 1H), 3,42-3,51 (м, 2H), 3,90-3,97 (м, 2H), 4,05 (с, 3H), 6,99 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 11,41 (с, 1H).

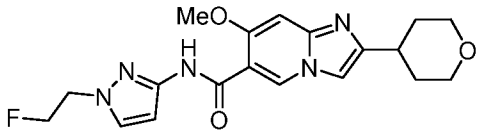
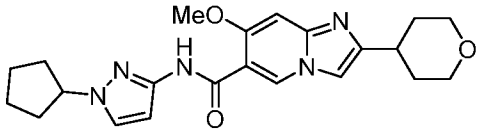
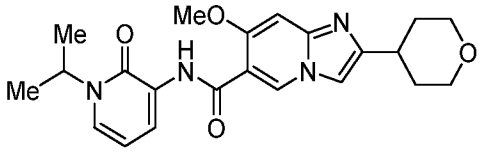
	Градиент (% органического растворителя): 60-95	
172	 N-(3-хлор-5-фторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3-хлор-5-фторанилин Выход: 14,1 мг, 16% ЖХМС *m/z* = 404 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 +CCl_4) δ: 1,67-1,79 (м, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H), 2,81-2,93 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,62-7,68 (м, 2H), 8,90 (с, 1H), 10,16 (с, 1H).
173	 N-(2-хлор-3-фторфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 45-70	2-хлор-3-фторанилин Выход: 9,4 мг, 9% ЖХМС *m/z* = 404 $[M+H]^+$
174	 N-(3-хлор-2-метилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3-хлор-3-метиланилин Выход: 8,4 мг, 8% ЖХМС *m/z* = 400 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,68-1,80 (м, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,89 (тт, 1H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 7,02 (с, 1H), 7,15-7,23 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 9,08 (с, 1H), 9,78 (с, 1H).
175	 N-(2,3-диметилциклогексил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид	2,3-диметилциклогексиламин Выход: 8,8 мг, 9% ЖХМС *m/z* = 386 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 0,89-1,01 (м, 6H), 1,02-1,08 (м, 1H), 1,19-1,27 (м, 1H), 1,32-1,57 (м, 2H), 1,66-1,76 (м, 4H), 1,88-1,96 (м, 3H), 2,80-2,93 (м, 1H), 3,41-3,51 (м, 2H), 3,91-3,50 (м, 1H), 3,90-3,96 (м, 2H), 3,96-4,06 (м, 3H),

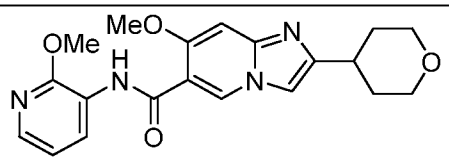
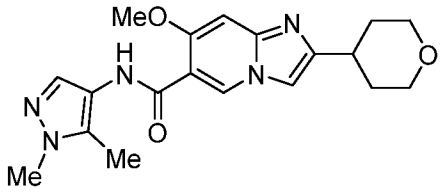
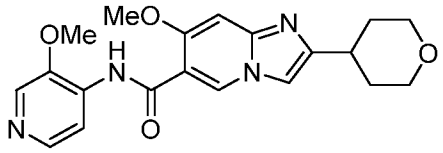
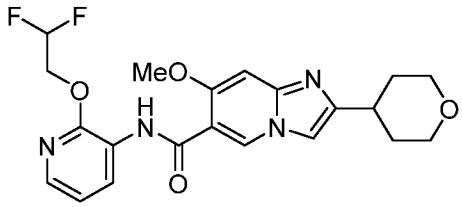
	Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	6,89-6,98 (м, 1H), 7,47-7,53 (м, 1H), 7,54-7,80 (м, 1H), 8,84-8,92 (м, 1H).
176	 N-(3-фтор-5-метилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3-фтор-5-метиланилин Выход: 29,6 мг, 32% ЖХМС *m/z* = 384 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,73 (кд, 2H), 1,93 (д, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,80-2,96 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,04 (с, 3H), 6,63 (д, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,48-7,55 (м, 2H), 8,91 (с, 1H), 9,95 (с, 1H).
177	 Рац-N-((1R,3S)-3-циклопропилциклогексил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	rel-(1R,3S)-3-циклопропилциклогексан-1-амина гидрохлорид Выход: 5,6 мг, 6% ЖХМС *m/z* = 398 $[M+H]^+$
178	 N-(3,5-диметилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3,5-диметиланилин Выход: 45,7 мг, 41% ЖХМС *m/z* = 380 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,69-1,80 (м, 2H), 1,94 (д, 2H), 2,32 (с, 6H), 2,83-2,93 (м, 1H), 3,47 (т, 2H), 3,94 (д, 2H), 4,06 (с, 3H), 6,70 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,30 (с, 2H), 7,54 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 9,72 (с, 1H).
179		2,3-дигидробензофуран-7-амин Выход: 27,4 мг, 28% ЖХМС *m/z* = 394 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,70-1,77 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 2,87-2,91 (м, 1H), 3,30 (т, 2H), 3,42-

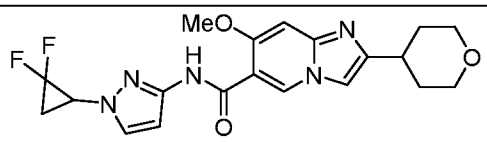
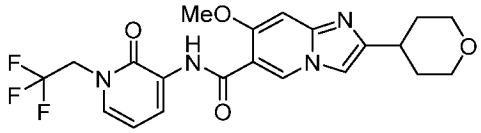
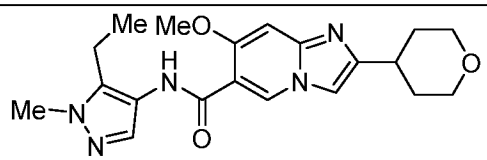
	N-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 50-100	3,52 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,69 (т, 2H), 6,80 (т, 1H), 6,93 (д, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 9,14 (с, 1H), 9,95 (с, 1H).
180	 N-(изохроман-5-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	изохроман-5-амина гидрохлорид Выход: 6,8 мг ЖХМС *m/z* = 408 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,73 (кд, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H), 2,75 (т, 2H), 2,85-2,94 (м, 1H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,91-3,96 (м, 2H), 3,98 (т, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,70 (с, 2H), 6,81 (д, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,16 (т, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 9,10 (с, 1H), 9,66 (с, 1H).
181	 N-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	3,4-дифтор-2-метиланилин Выход: 5,7 мг, 5% ЖХМС *m/z* = 402 $[M+H]^+$
182	 N-(1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH	3-амино-1,6-диметилпиридин-2(1H)-он Выход: 94,4 мг; 94% ЖХМС *m/z* = 397 [M+H] ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,67-1,79 (м, 2H), 1,89-1,97 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,82-2,96 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 6,11 (д, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 9,11 (с, 1H), 10,72 (с, 1H).

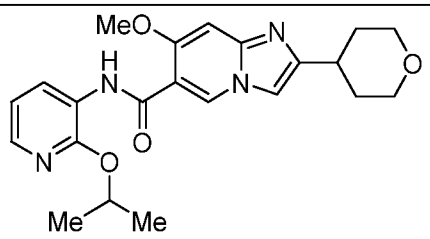
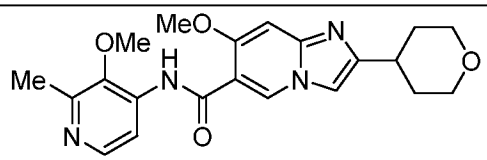
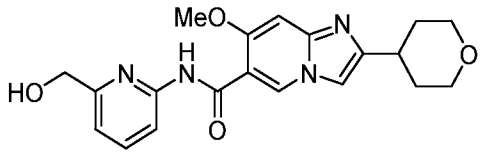
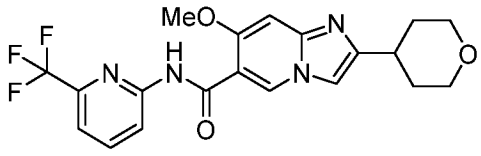
	Градиент (% органического растворителя): 0-100	
183	 7-Метокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 0-100	1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-амин Выход: 75,2 мг; 75% ЖХМС *м/z* = 383 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,67-1,79 (м, 2H), 1,89-1,97 (м, 2H), 2,86-2,91 (м, 1H), 3,41-3,52 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 6,22 (т, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,32 (дд, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 9,13 (с, 1H), 10,82 (с, 1H).
184	 N-(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-3-амин Выход: 8,4 мг; 8,4% ЖХМС *m/z* = 396 $[M+H]^+$
185	 N-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 0-100	1-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-амин Выход: 48 мг; 48% ЖХМС *м/z* = 397 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,30-1,38 (м, 3H), 1,69-1,77 (м, 2H), 1,89-1,97 (м, 2H), 2,86-2,91 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 4,15 (с, 3H), 3,90-3,98 (м, 2H), 3,99-4,09 (м, 2H), 6,24 (т, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 9,13 (с, 1H), 10,84 (с, 1H).

186	 N-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-4-амин Выход: 46 мг; 46% ЖХМС m/z = 397 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,71-0,78 (м, 2H), 1,04-1,13 (м, 2H), 1,69-1,80 (м, 3H), 1,90-1,98 (м, 2H), 2,84-2,91 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,90-3,98 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 7,03 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 9,51 (с, 1H).
187	 N-(2-изопропилпиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	2-изопропилпиридин-3-амин Выход: 38 мг; 38% ЖХМС m/z = 395 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,31 (д, 6H), 1,67-1,81 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 2,84-2,95 (м, 1H), 3,28 (гепт, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 7,05 (с, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,27-8,33 (м, 2H), 9,12 (с, 1H), 9,82 (с, 1H).
188	 N-(6-гидрокси-2-метоксипиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	6-гидрокси-2-метоксипиридин-3-амин Выход: 9,5 мг; 9,5% ЖХМС m/z = 399 $[M+H]^+$
189	 N-(2-гидроксипиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-	2-гидроксипиридин-3-амин Выход: 79 мг; 79% ЖХМС m/z = 369 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,69-1,81 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 2,83-2,96 (м, 1H), 3,47 (т, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 6,19 (т, 1H), 6,98-7,03 (м, 2H),

	карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 0-100	7,58 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 9,13 (с, 1H), 10,71 (с, 1H), 11,91 (с, 1H).
190	 N-(1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-3-амин Выход: 14 мг; 14% ЖХМС m/z = 388 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,72-1,90 (м, 2H), 1,96-2,04 (м, 2H), 2,96 (тт, 1H), 3,49-3,59 (м, 2H), 4,01-4,09 (м, 5H), 4,27 (т, 1H), 4,34 (т, 1H), 4,66 (т, 1H), 4,78 (т, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,93 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 8,98 (с, 1H), 9,95 (с, 1H).
191	 N-(1-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 0-100	1-циклопентил-1H-пиразол-3-амин Выход: 53 мг; 53% ЖХМС m/z = 410 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,66-1,80 (м, 4H), 1,82-1,93 (м, 3H), 1,93-2,03 (м, 3H), 2,05-2,13 (м, 2H), 2,86-2,90 (м, 1H), 3,41-3,52 (м, 2H), 3,90-3,98 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,56-4,58 (м, 1H), 6,61 (д, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,55 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 9,98 (с, 1H).
192	 N-(1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 0-100	1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-амин Выход: 25 мг; 25% ЖХМС m/z = 411 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,40 (д, 6H), 1,69-1,80 (м, 2H), 1,89-1,98 (м, 2H), 2,86-2,91 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,90-3,98 (м, 2H), 4,15 (с, 3H), 5,20 (гепт, 1H), 6,29 (т, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,31 (дд, 1H), 7,57 (с, 1H), 8,40 (дд, 1H), 9,12 (с, 1H), 10,86 (с, 1H).

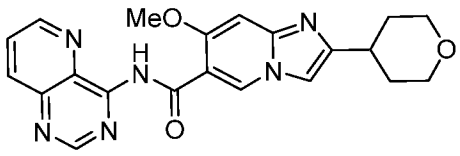
193	 7-метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 0-100	2-метоксипиридин-3-амин Выход: 56 мг; 56% ЖХМС m/z = 383 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,66-1,81 (м, 2H), 1,89-1,97 (м, 2H), 2,84-2,94 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 4,14 (с, 3H), 6,94 (дд, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,81 (дд, 1H), 8,71 (дд, 1H), 9,16 (с, 1H), 10,41 (с, 1H).
194	 N-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 20-70	1,5-диметил-1H-пиразол-4-амин Выход: 48 мг; 48% ЖХМС m/z = 370 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,67-1,80 (м, 2H), 1,89-1,97 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,86-2,90 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,90-3,98 (м, 2H), 4,04 (с, 3H), 6,96 (с, 1H), 7,53 (д, 2H), 8,97 (с, 1H), 9,27-9,31 (м, 1H).
195	 7-метокси-N-(3-метоксипиридин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	3-метоксипиридин-4-амин Выход: 6,8 мг; 6,8%ЖХМС m/z = 383, $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,71-1,77 (м, 2H), 1,91-1,97 (м, 2H), 2,88-2,92 (м, 1H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,92-3,98 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 4,14 (с, 3H), 7,06 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,11-8,15 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 9,20 (с, 1H), 10,61 (с, 1H).
196		2-(2,2-дифторэтокси)пиридин-3-амин Выход: 60 мг; 60% ЖХМС m/z = 433 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,70-1,80 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 2,87-2,91 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,90-3,98 (м,

	N-(2-(2,2-дифторэтокси)пиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 0-100	2H), 4,12 (с, 3H), 4,62-4,75 (м, 2H), 6,40 (т, 1H), 7,00-7,07 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,83 (дд, 1H), 8,83 (д, 1H), 9,18 (с, 1H), 10,31 (с, 1H).
197	 N-(1-(2,2-дифторциклопропил)-1H-пиразол-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 0-100	1-(2,2-дифторциклопропил)-1H-пиразол-3-амин Выход: 54 мг; 54% ЖХМС m/z = 418 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,67-1,79 (м, 2H), 1,89-1,97 (м, 2H), 2,12-2,19 (м, 1H), 2,27-2,40 (м, 1H), 2,83-2,93 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,90-3,98 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 4,23-4,31 (м, 1H), 6,74 (д, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 9,03 (с, 1H), 10,12 (с, 1H).
198	 7-Метокси-N-(2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 0-100	3-амино-1-(2,2,2-трифторэтил) пиридин-2(1H)-он Выход: 75 мг; 54% ЖХМС m/z = 451 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,66-1,80 (м, 2H), 1,89-1,97 (м, 2H), 2,86-2,91 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,90-3,98 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,91 (к, 2H), 6,32 (т, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,49 (дд, 1H), 9,14 (с, 1H), 10,82 (с, 1H).
199	 N-(5-этил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид Растворитель: H_2O-MeOH	5-этил-1-метил-1H-пиразол-4-амин Выход: 50 мг; 50% ЖХМС m/z = 384 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 + CCl_4) δ: 1,21 (т, 3H), 1,67-1,79 (м, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H), 2,70 (к, 2H), 2,83-2,91 (м, 1H), 3,41-3,52 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,90-3,98 (м, 2H), 4,04 (с, 3H), 6,97 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 9,29 (с, 1H).

	Градиент (% органического растворителя): 20-70	
200	 N-(2-изопропоксипиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 40-90	2-изопропоксипиридин-3-амин Выход: 5 мг; 5% ЖХМС m/z = 411 $[M+H]^+$
201	 7-Метокси-N-(3-метокси-2-метилпиридин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	3-метокси-2-метилпиридин-4-амин Выход: 6 мг; 6% ЖХМС m/z = 397 $[M+H]^+$
202	 N-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, Растворитель: H_2O-MeOH Градиент (% органического растворителя): 30-80	6-(гидроксиметил)пиридин-2-амин Выход: 5,4 мг; 5,4% ЖХМС m/z = 383 $[M+H]^+$
203		6-(трифторметил)пиридин-2-амин ЖХМС m/z = 421 $[M+H]^+$

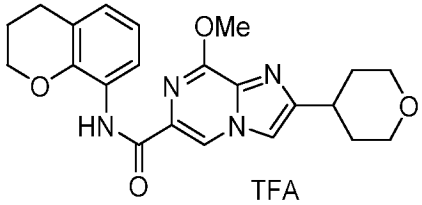
	7-Метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид	

Пример 204: 7-Метокси-N-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



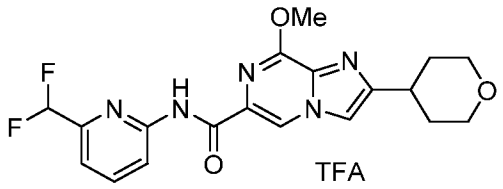
К смеси 7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 75, 68,3 мг, 0,25 ммоль) и N-метил-имидазола (60,9 мг, 0,74 ммоль) в MeCN (2 мл,) в 8 мл сосуде добавляли MsCl (28,3 мг, 0,25 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при 50°C. К полученной смеси добавляли пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (36,1 мг, 0,25 ммоль), и сосуд герметично закрывали и перемешивали при 100 °C в течение 6 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха *в вакууме*, и остаток растворяли в ДМСО (0,5 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали преп. ВЭЖХ (Waters SunFire C18 19*100 5 мкм колонка; H_2O-MeCN; % органического растворителя 30-80) с получением 7-метокси-N-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (4 мг, 4%). ЖХМС m/z = 405 $[M+H]^+$;

Пример 205: N-хроман-8-ил-8-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат



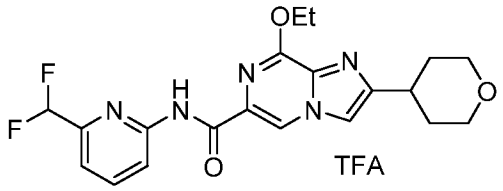
К смеси 8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 74A и B, 82 мг, 0,296 ммоль), хроман-8-амина (88,4 мг, 0,592 ммоль) и DIPEA (191 мг, 1,48 ммоль) в EtOAc (4 мл) во флаконе 2-dram добавляли T3P® (50% масс. в EtOAc)® (529 мкл, 0,888 ммоль, чистота 50%) при комн. темп. Флакон закрывали крышкой и перемешивали при 22 °C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь разделяли между EtOAc и H_2O, и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали преп-ВЭЖХ (колонка SunFire C18, скорость потока 60 мл/мин, MeCN/H_2O/0,1% ТФУ; Градиент (% органического растворителя): 10-70) с получением N-хроман-8-ил-8-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида трифторацетата в виде белого твердого вещества (7,8 мг, 6,5%). ЖХМС м/z = 393 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,79-1,97 (м, 3H), 2,06-2,16 (м, 5H), 2,86 (т, 3H), 3,02-3,32 (м, 11H), 3,62 (тд, 2H), 4,09-4,19 (м, 2H), 4,24-4,32 (м, 3H), 4,32-4,39 (м, 2H), 6,85-6,97 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 8,30-8,39 (м, 1H), 8,72 (с, 1H), 10,22 (с, 1H).

Примеры 206 и 207: N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-8-метокси-2-тетрагидропиран-4-илимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат



и

N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-8-этокси-2-тетрагидропиран-4-илимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат

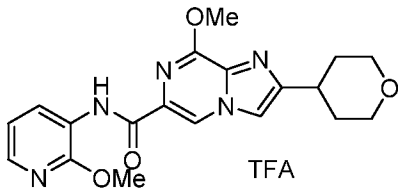
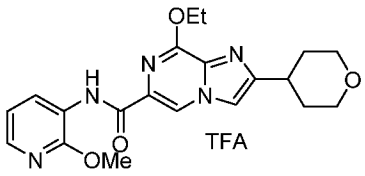
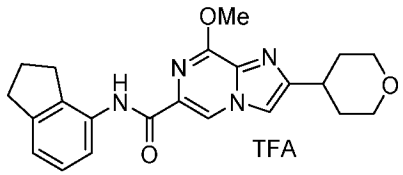


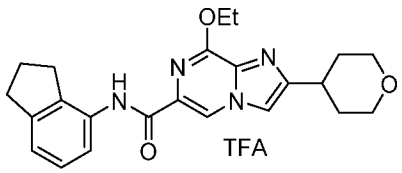
Часть A. К смеси 8-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты и 8-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 74A и 74B, 68,4 мг, 0,247 ммоль), 6-(дифторметил)пиридин-2-амина (53 мг, 0,370 ммоль) в пиридине (2 мл) во флаконе 2-dram, добавляли T3P® (50% масс. в EtOAc)® (785 мг, 1,23 ммоль, чистота 50%) при комн. темп. Флакон закрывали крышкой и перемешивали в нагревательном блоке при 80 °C в течение ночи. Охлажденную смесь разделяли между EtOAc и H_2O, и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), выпаривали досуха в вакууме, и остаток очищали преп-ВЭЖХ (колонка SunFire C18, скорость потока 60 мл/мин, MeCN/H_2O/0,1% ТФУ; Градиент (% органического растворителя): 10-70) с получением указанного в заголовке соединения (Пример 206, N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-8-метокси-2-тетрагидропиран-4-илимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат) в виде белого твердого вещества (15 мг, выход 15%) и N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида, который использовали в части B ниже. ЖХМС м/z = 404 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,83-1,97 (м, 2H), 2,12 (шир. дд, 2H), 3,29 (тт, 1H), 3,65 (тд, 2H), 4,09-4,22 (м, 2H), 4,30-4,43 (м, 3H), 6,48-6,76 (м, 1H), 7,48-7,53 (м, 2H), 7,61-7,66 (м, 1H), 7,92-8,03 (м, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,73-8,84 (м, 1H), 9,96 (с, 1H).

Часть B. Смесь N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида (23,8 мг, 0,061 ммоль), K_2CO_3 (42,24 мг, 0,305 ммоль) и EtI (9,53 мг, 0,061 ммоль) в ДМФА (2 мл) в сосуде закрывали крышкой и нагревали при 100°C в течение ночи. Смесь фильтровали через слой Celite®, и фильтрат выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток очищали преп-ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием (SunFire C18 колонка, скорость потока 60 мл/мин, MeCN/H_2O/0,1% ТФУ; Градиент (% органического растворителя) 10-70) с получением N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-8-этокси-2-тетрагидропиран-4-илимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида трифторацетата (Пример 207, 3,4 мг, выход 10,5%). ЖХМС м/z = 418 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,59-1,70 (м, 3H), 1,86 (шир. д, 2H), 2,07-2,17 (м, 1H), 3,26 (шир. д, 1 H), 3,57-3,68 (м, 2H), 4,13 (шир. д, 2H), 4,74-4,87 (м, 2H), 6,44-6,79 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,96 (т, 1H), 8,50-8,59 (м, 1H), 8,69-8,77 (м, 1H).

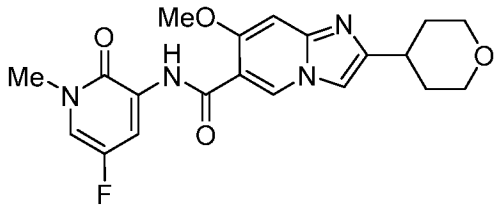
Примеры 208-211

Указанные в заголовке соединения получали аналогично тому, как описано для примеров 206 и 207, используя подходящий амин как проиллюстрировано в следующей таблице:

Пример	Наименование/структура	Амин/Выход/Данные
208 (Часть A) 209 (Часть B)	Часть A: 8-Метокси-N-(2-метокси-3-пиридил)-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат  Часть B: 8-Этокси-N-(2-метокси-3-пиридил)-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат 	Амин: 2-метоксипиридин-3-амин Часть A. Белое твердое вещество (16,2 мг, 16%). ЖХМС m/z = 384 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,81-1,97 (м, 2H), 2,12 (шир. дд, 2H), 3,28 (тт, 1H), 3,65 (тд, 2H), 4,10-4,21 (м, 5H), 4,28-4,40 (м, 3H), 7,07 (дд, 1H), 7,59-7,69 (м, 1H), 8,01 (дд, 1H), 8,68-8,78 (м, 1H), 8,82 (дд, 1H), 9,59 (шир. с, 3H), 10,09 (с, 1H). Часть B. Выход: 1,2 мг, 1,5% ЖХМС m/z = 398 $[M+H]^+$
210 211 (Часть B)	Часть A: N-индан-4-ил-8-метокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат.  Часть B: N-индан-4-ил-8-этокси-2-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-	Амин: 2,3-дигидро-1H-инден-4-амин. Часть A. Белое твердое вещество (9,9 мг, 8,7%). ЖХМС м/z = 393 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,88 (кд, 2H), 2,10 (шир. дд, 2H), 2,17-2,28 (м, 2H), 2,94-3,08 (м, 4H), 3,23 (тт, 1H), 3,62 (тд, 2H), 4,14 (дд, 2H), 4,26-4,35 (м, 3H), 7,12 (д, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,46-7,57 (м, 1H), 7,59-7,72 (м, 2H), 8,11 (д, 1H), 8,75-8,83 (м, 1H), 9,51 (с, 1H). Часть B Выход: 2,9 мг, 4% ЖХМС м/z = 407 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,62

	а]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат. 	(т, 3H), 1,81-1,95 (м, 2H), 2,07-2,15 (м, 2H), 2,18-2,29 (м, 2H), 2,91-3,09 (м, 4H), 3,21-3,33 (м, 1H), 3,63 (тд, 2H), 4,14 (дд, 2H), 4,72 (к, 2H), 7,12 (д, 1 H), 7,23-7,28 (м, 1H), 7,59 (д, 1H), 8,12 (д, 1 H) 8,76 (с, 1 H) 9,46 (с, 1H).

Пример 212: N-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат



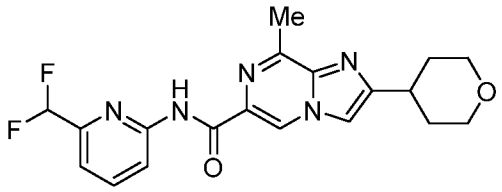
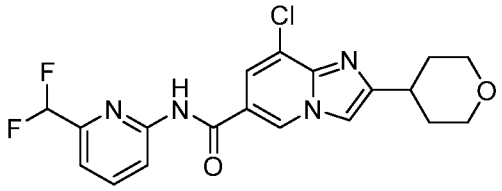
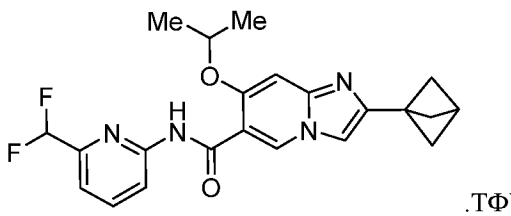
ТФУ

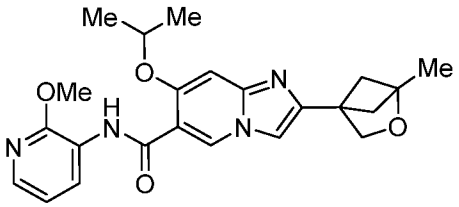
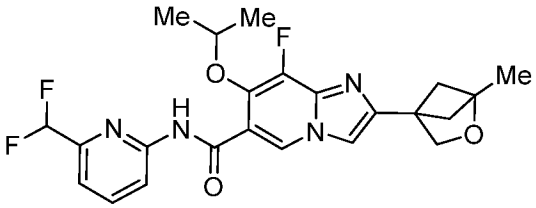
К смеси 7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 75, 150 мг, 0,543 ммоль), 3-амино-5-фтор-1-метилпиридин-2(1H)-она (Метод получения 139, 84,9 мг, 0,597 ммоль) в пиридине (2 мл) во флаконе 2-dram добавляли T3P® (50 % масс. в EtOAc)® (1,73 г, 2,71 ммоль, чистота 50%) при комн. темп. Флакон закрывали крышкой и перемешивали при 22 °C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc и H_2O, и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (MgSO4), и выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток очищали препВЭЖХ с масс-детектированием (Sunfire Prep C18 5мкм 30x50 мм; 10%-70% MeCN/H_2O + 0,1% ТФУ) с получением N-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетата в виде белого твердого вещества (9,1 мг, 4,2%). ЖХМС *m/z* 401 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,69-1,81 (м, 2H), 1,94 (шир. д, 2H), 3,01-3,09 (м, 1H), 3,46-3,54 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,97 (шир. дд, 2H), 4,21 (с, 3H), 7,21 (с, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 9,25 (с, 1H).

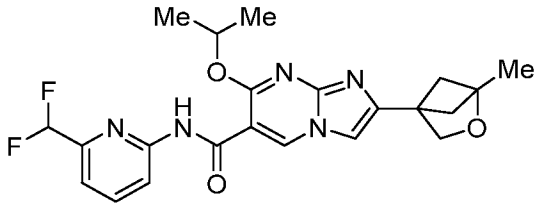
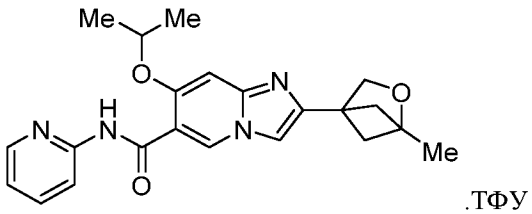
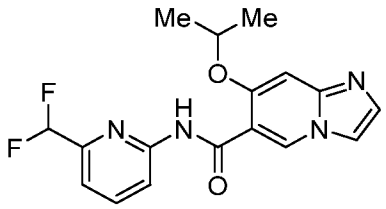
Примеры 213-228.

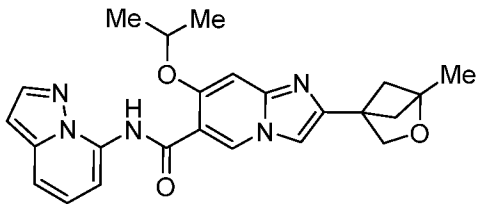
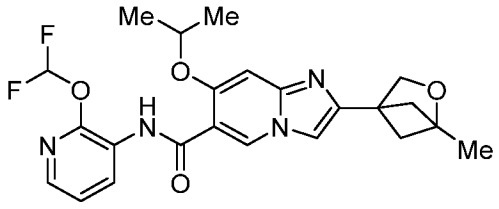
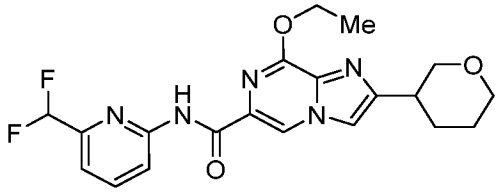
Указанные в заголовке соединения получали методом, аналогичным тому, который описан для примера 212, используя соответствующую карбоновую кислоту и соответствующий амин, как проиллюстрировано в таблице ниже:

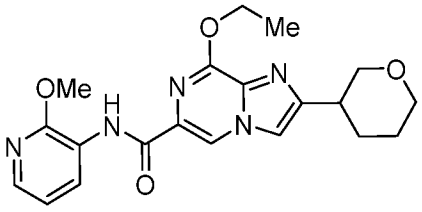
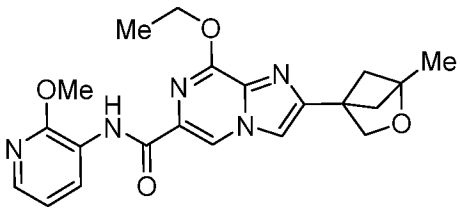
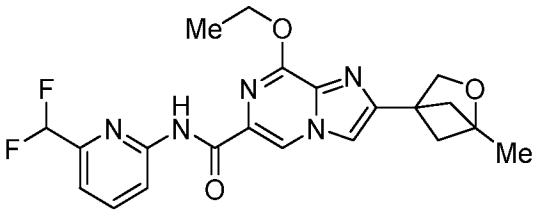
Пример	Наименование/структура/Реагенты/Условия ВЭЖХ	Выход / Данные
213	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат	3,4 мг, 2,5% ЖХМС m/z = 388 $(M+H)^+$

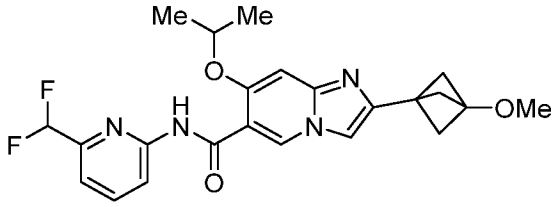
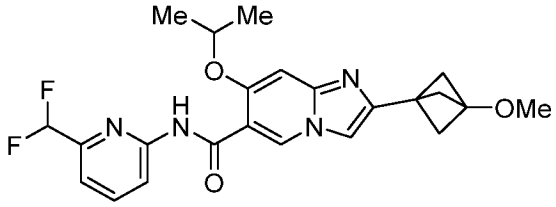
	 .ТФУ RCO_2H: 8-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 129) Амин: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин, Waters SunFire Prep C18 5мкм OBD 19x100 мм; MeCN/H_2O+0,1% ТФУ: градиент (% органического растворителя) 5-95	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,68-1,80 (м, 2H), 1,93-2,01 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 3,08 (тт, 1H), 3,48-3,53 (м, 2H), 3,96 (дт, 2H), 6,85-7,19 (м, 1H), 7,52 (д, 1H), 8,10-8,16 (м, 2H), 8,45 (д, 1H), 9,29 (с, 1H), 10,38 (с, 1H).
214	8-Хлор-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 8-хлор-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 130), Амин: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин, Waters SunFire Prep C18 5мкм OBD 19x100 мм; MeCN/H_2O+0,1% ТФУ: градиент (% органического растворителя) 5-95	88,7 мг, 68% ЖХМС m/z = 407 $(M+H)^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,67-1,80 (м, 2H), 1,96 (шир. дд, 2H), 3,03 (тт, 1H), 3,44-3,51 (м, 2H), 3,95 (шир. дд, 2H), 6,83-7,07 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 8,00 (с, 2H), 8,07 (т, 1H), 8,33 (д, 1H), 9,32 (д, 1H), 11,26 (с, 1H).
215	2-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO2H: 2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 125), Амин: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин, Sunfire Prep C18 5мкм	белое твердое вещество; 64,5 мг, 40% ЖХМС *m/z* = 413 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,58 (д, 6H), 2,31 (с, 6H), 2,66 (с, 1H), 4,92 (квин, 1H), 6,60 (т, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,00 (т,

	30x50 мм; 10%-70% MeCN/H_2O + 0,1% ТФУ	1H), 8,39-8,41 (м, 1H), 9,19 (с, 1H).
216	7-Изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78), Амин: 2-метоксипиридин-3-амин, Sunfire Prep C18 5мкм 30x50 мм; MeCN/H_2O (0,1% ТФУ)	Белое твердое вещество (23 мг, 27%) ЖХМС m/z = 423 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,52 (с, 3H), 1,64 (д, 6H), 1,97-2,05 (м, 2H), 2,21 (дд, 2H), 4,01-4,12, (м, 5H), 5,20 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,93 (дд, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,79 (д, 1H), 9,37 (с, 1H).
217	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO2H: 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 127), Амин: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин, Sunfire Prep C18 5мкм 30x50 мм; MeCN/H_2O (0,1% ТФУ)	Белое твердое вещество (15,7 мг, 9,2%) ЖХМС m/z = 461 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,43-1,65 (м, 10H), 1,99 (дд, 2H), 2,22 (дд, 2H), 4,05 (с, 2 H), 5,13 (шир. с, 1H), 6,45-6,82 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,91-8,12 (м, 2H), 8,33-8,47 (м, 1H), 9,05 (с, 1 H).
218	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат	31,6 мг, 20% ЖХМС m/z = 444 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,52 (с, 3H), 1,60 (шир. д, 6H), 1,98 (дд, 2H), 2,14-2,24 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 5,68

	 .ТФУ RCO2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128), Амин: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин, Sunfire Prep C18 5мкм 30x50 мм; MeCN/H_2O (0,1% ТФУ)	(шир. с, 1H), 6,63 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,03 (т, 1H), 8,37-8,49 (м, 1H), 9,49 (шир. с, 1 H).
219	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78), Амин: 2-аминопиридин, Sunfire Prep C18 5мкм 30x50 мм; MeCN/H_2O (0,1% ТФУ)	26,2 мг, 32,8% ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,44-1,71 (м, 10H), 1,99 (дд, 2H), 2,24 (дд, 2H), 4,05 (с, 2 H), 5,09 (дт, 1H), 7,29 (дд, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,87-8,03 (м, 2H), 8,19 (шир. д, 1H), 8,39 (шир. д, 1H), 9,22 (с, 1H).
220	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO2H: 7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 123), Амин: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин, Waters XSelect CSH Prep C18 5мкм OBD 30x50 мм; 5-70% MeCN/H_2O	Твердое вещество; 10 мг, 7% ЖХМС m/z = 347 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,42 (шир. с, 6H), 4,94-5,05 (м, 1H), 6,75-7,06 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,51 (шир. д, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,10 (т, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,29-8,42 (м, 1H), 9,24 (с, 1H).
221	7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-	Желтое твердое вещество (9,6

	а]пиридин-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78), Амин: пиразоло[1,5-а]пиридин-7-амин, Sunfire Prep C18 5мкм 30x50 мм; MeCN/H_2O (0,1% ТФУ)	мг, 11%) ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,46 (с, 5H), 1,63 (д, 8H), 1,85 (шир. д, 2H), 2,10 (шир. с, 3H), 3,94 (с, 2H), 5,26 (шир. с, 1H) 6,76 (д, 1H), 6,88-7,23 (м, 1H), 7,27-7,45 (м, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 8,16 (д, 1H).
222	N-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78), Амин: 2-(дифторметокси)пиридин-3-амин, Sunfire Prep C18 5мкм 30x50 мм; MeCN/H_2O (0,1% ТФУ)	Белое твердое вещество (17,7 мг, 20%) ЖХМС m/z = 459 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,38-1,55 (м, 9H), 1,85 (шир. д, 2H), 2,11 (шир. д, 2H), 3,93 (с, 2H), 5,06-5,21 (м, 1H), 6,87-7,27 (м, 1H), 7,27-7,48 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,65-7,95 (м, 1H), 8,06 (дд, 1H), 8,76 (шир. д, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,05 (с, 1H).
223	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид  RCO2H: 8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 131), Амин: 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорид,	Белое твердое вещество; 109 мг ЖХМС *m/z* 418 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,60 (т, 3H), 1,75-1,78 (м, 2H), 1,88-1,91 (м, 1H), 2,17-2,22 (м, 1H), 3,07-3,13 (м, 1H), 3,53-3,63 (м, 2H), 3,90-3,95 (м, 1H), 4,11-4,15 (м, 1H), 4,79 (к, 2H), 6,69 (т, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,02 (т, 1H), 8,51

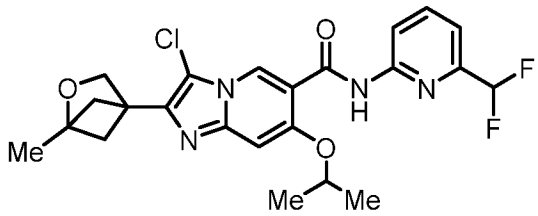
	Автоматическая система очистки Isco (силикагелевая колонка 24 г, 0-50% 3:1 EtOAc:EtOH в гептане)	(д, 1H), 8,88 (с, 1H).
224	8-Этокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO2H: 8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 131), Амин: 2-метоксипиридин-3-амин, Автоматическая система очистки Isco (силикагелевая колонка 24 г, 0-50% 3:1 EtOAc:EtOH в гептане)	Белое твердое вещество, 39 мг (19%) ЖХМС м/z 398 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 1,66 (т, 3H), 1,72-1,77 (м, 2H), 1,92-2,00 (м, 1H), 2,17-2,25 (м, 1H), 3,19-3,25 (м, 1H), 3,57-3,63 (м, 1H), 3,66-3,71 (м, 1H), 3,90-3,96 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,17 (дд, 1H), 4,80 (к, 2H), 6,97-7,01 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,93 (дд, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,77 (д, 1H), 10,15 (с, 1H).
225	8-Этокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 133), Амин: 2-метоксипиридин-3-амин, Автоматическая система очистки Isco (силикагелевая колонка 24 г, 0-50% 3:1 EtOAc: EtOH в гептане	Белое твердое вещество; 38 мг (52%) ЖХМС м/z = 410 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,53 (с, 3H), 1,66 (т, 3H), 8,84 (с, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 1,93-1,96 (м, 2H), 2,17-2,21 (м, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,80 (к, 2H), 7,02 (дд, 1H), 7,91 (дд, 1H).
226	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид 	Белое твердое вещество с металлическим оттенком: 46 мг, 60% ЖХМС м/z = 430 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,53 (с, 3H), 1,63 (т, 3H), 1,94-1,97 (м, 2H), 2,16-2,20 (м, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,83 (к, 2H), 6,72

	RCO_2H: 8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 133), Амин: 2-(дифторметил)-пиридин-3-амин, Автоматическая система очистки Isco (силикагелевая колонка, 0-50% 3:1 EtOAc: EtOH в гептане	(т, 1H), 7,49 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,05 (т, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,92 (с, 1H).
227	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 126) , Амин: 2-(дифторметил)-пиридин-3-амин, препаративная ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием (10-70% AcCN в воде с 0,1% ТФУ в качестве модификатора)	Белое твердое вещество: 18 мг, 13% ЖХМС m/z = 443 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,59 (д, 6H), 2,39 (с, 6H), 3,40 (с, 3H), 5,11 (квин, 1H), 6,64 (т, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,04 (т, 1H), 8,42-8,45 (шир. м, 1H), 9,21 (с, 1H).
228	N-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78), Амин: 3-амино-5-фтор-1-метилпиридин-2(1H)-он (Метод получения 139). Sunfire Prep C18 5мкм 30x50 мм; 10%-70% MeCN/H_2O + 0,1% ТФУ	Желтое масло: 54 мг, 27% ЖХМС м/z = 441 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,55 (с, H), 1,68 (д, 6H), 1,99-2,03 (м, 2H), 2,22-2,27 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 4,07 (с, 2H), 5,20 (квин, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,50 (дд, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,58 (дд, 1H), 9,40 (с, 1H).

Следующие коды относятся к препаративным условиям ВЭЖХ, используемым, как указано в примерах процедур. Индивидуальные градиенты вычисляли для каждого примера соответствующим образом.

Код преп-ВЭЖХ	Условия
преп-ВЭЖХ-A	Phenomenex Synergi, C18 150 x 30 мм, 4 мкм; MeCN/H_2O +0,05% HCl; градиент 0–100%
преп-ВЭЖХ-B	Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм, 5 мкм; MeCN/H_2O + 0,1% HCl; градиент 0–100%
преп-ВЭЖХ-C	YMC Actus Triart C18; 150 x 30 5 мкм, MeCN/H_2O + 0,225% HCO_2H; градиент 0–100%
преп-ВЭЖХ-D	Waters SunFire C18 100x100 мм, 5 мкм: MeCN/H_2O + 0,1% ТФУ; градиент 0–100%
преп-ВЭЖХ-E	Waters SunFire C18 100 x 19 мм, 5 мкм; MeOH/H_2O + NH_4OH; градиент 0–100%
преп-ВЭЖХ-F	Waters XSelect CSH Prep C18 100 x 19, 5 мкм; MeCN/H_2O + 0,1% NH_4OH; градиент 0–100%
преп-ВЭЖХ-G	YMC Actus Triart C18 100 x 20, 5 мкм; MeOH/H_2O + 0,01% NH_4OH; градиент 0–100%
преп-ВЭЖХ-H	Angela DuraShell C18; 150 x 25, 5 мкм, MeCN/H_2O + 0,04% NH_4OH + 10 мМ NH_4HCO_3; градиент 0–100%
преп-ВЭЖХ-I	Phenomenex Synergi C18 150 x 30, 4 мкм, MeCN/H_2O + 0,05% NH_4HCO_3; градиент 0–100%
преп-ВЭЖХ-J	Welch Xtimate C18 150 x 30 мм, 5 мкм; MeCN/H_2O + 10 мМ NH_4HCO_3; градиент 0–100%
преп-ВЭЖХ-K	Welch Xtimate C18 150 x 25 мм, 5 мкм; MeCN/H_2O+10 мМ NH_4HCO_3; градиент 0–100%
преп-ВЭЖХ-L	Waters SunFire C18 100x19 мм, 5 мкм; MeCN/H_2O; градиент 0–100%

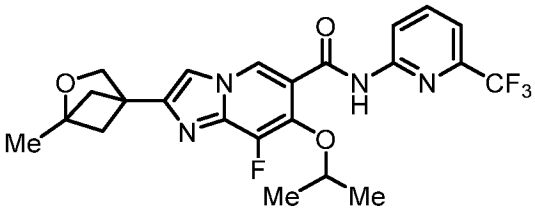
Пример 229: 3-Хлор-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



1-Хлорпирролидин-2,5-дион (12,1 мг, 0,090 ммоль) добавляли к раствору N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (Пример 96, 40 мг, 0,090 ммоль) в ТГФ (1 мл) и EtOH (1 мл) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 1,5 ч. Реакционную смесь гасили водн. насыщ. $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc (3x), и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), и выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток очищали преп-ВЭЖХ с получением 3-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (15 мг, 34,8%). ЖХМС m/z = 477,1

$[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,41 (шир. д, 6H), 1,45 (с, 3H), 1,82-1,91 (м, 2H), 2,16 (дд, 2H), 3,97 (с, 2H), 4,93 (спт, 1H), 6,79-7,01 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 8,09 (т, 1H), 8,37 (шир. д, 1H), 8,67 (с, 1H), 10,97 (с, 1H).

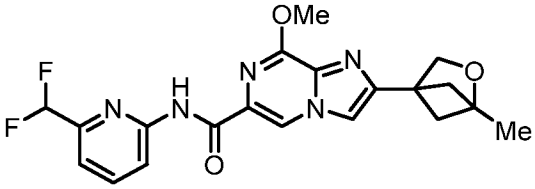
Пример 230: 8-Фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат



.ТФУ

T3P® (50 % масс. в EtOAc, 171 мг, 0,269 ммоль) и TEA (45,4 мг, 0,449 ммоль) добавляли к раствору 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 127, 30 мг, 0,090 ммоль) и 6-(трифторметил)пиридин-2-амина (18,9 мг, 0,117 ммоль) в ДМФА (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи. Охлажденную смесь очищали преп-ВЭЖХ-В с получением 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетата. ЖХМС м/z = 479,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,48-1,57 (м, 10H), 1,93 (дд, 2H), 2,18 (дд, 2H), 4,06 (с, 2H), 7,60 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 8,05-8,15 (м, 1H), 8,56 (шир. д, 1H), 9,01 (с, 1H).

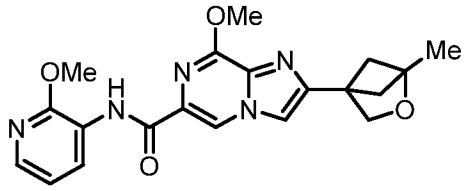
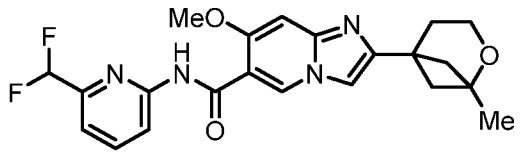
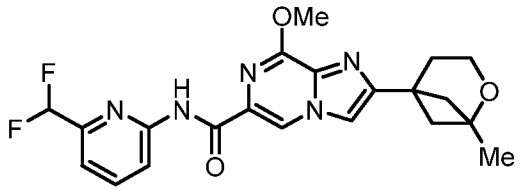
Пример 231: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид

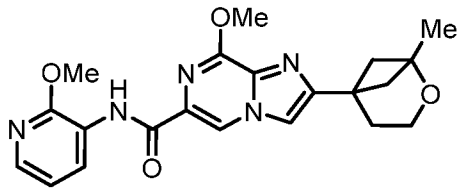
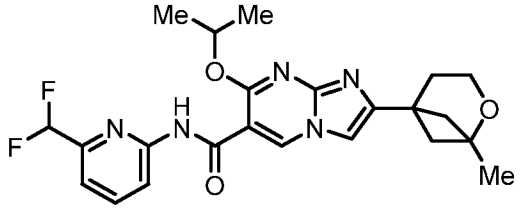
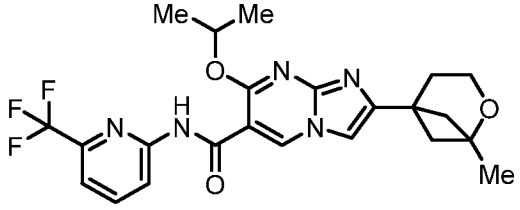


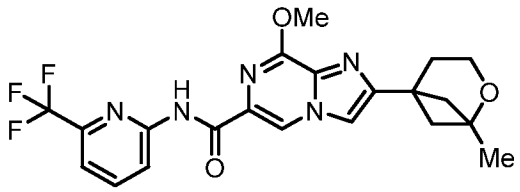
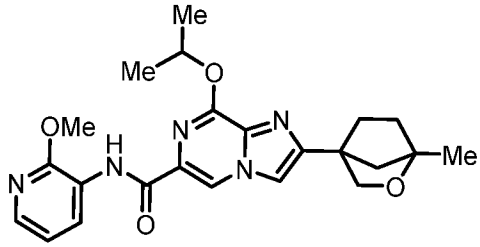
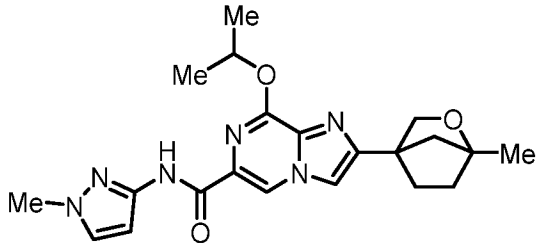
К 8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоте (Метод получения 132, 27,5 мг, 0,082 ммоль) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амину (17,7 мг, 0,098 ммоль, HCl) добавляли TEA (0,4 мл) и T3P® (50% масс. в EtOAc, 567 мг, 0,885 ммоль, 0,4 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100 °C в течение 45 мин. Реакционную смесь гасили MeOH, и смесь разделяли между H_2O и EtOAc. Водный слой повторно экстрагировали (x2), и объединенные органические фазы выпаривали досуха, и остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, 50–100% EtOAc/ гептан) с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида в виде белого порошка (24 мг, 70%). ЖХМС м/z = 416,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,41 (с, 3H), 1,72-1,85 (м, 2H), 2,00-2,13 (м, 2H), 3,95 (с, 2H), 4,24 (с, 3H), 6,40-6,78 (м, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,86-8,01 (м, 2H), 8,41 (д, 1H), 8,81 (с, 1H).

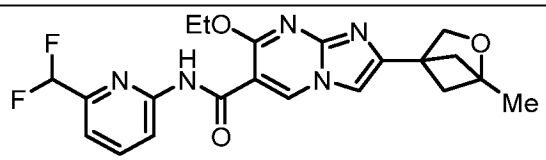
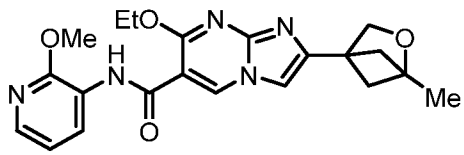
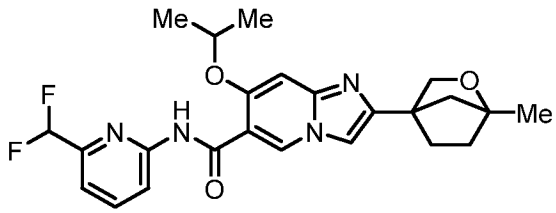
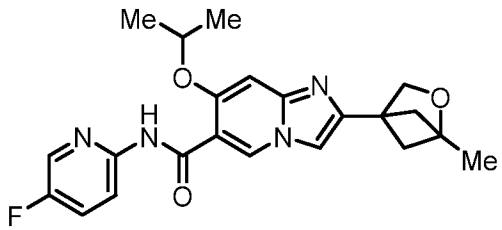
Пример 232-251.

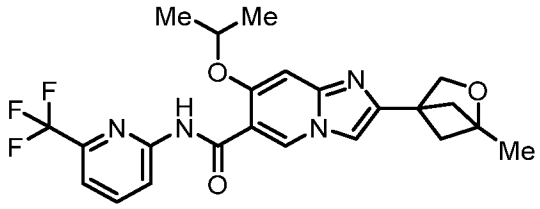
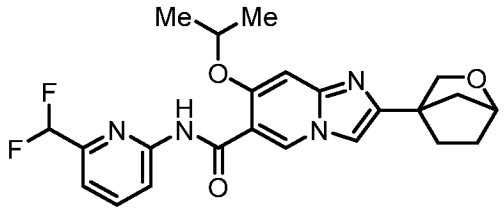
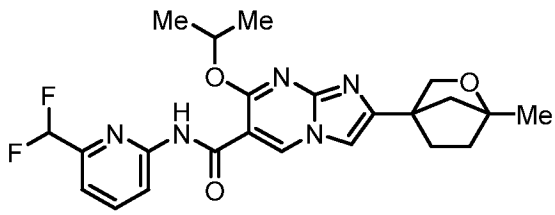
Указанные в заголовке соединения получали из подходящей карбоновой кислоты и амина, используя метод, аналогичный тому, который был описан для примера 231 как проиллюстрировано в следующей таблице.

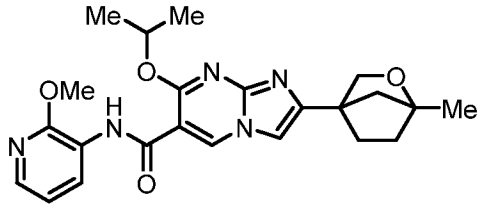
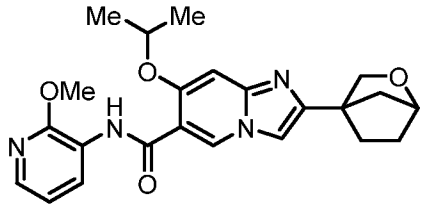
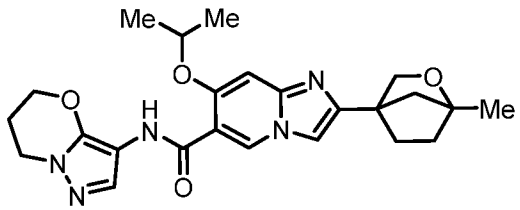
Пример	Наименование/структура/RCO_2H	Данные
232	8-Метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 132) RNH_2: 2-метоксипиридин-3-амин	12 мг, 50% ЖХМС m/z = 396,2 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,53 (с, 3H), 1,87-1,96 (м, 2H), 2,12-2,22 (м, 2H), 4,06 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,32 (с, 3H), 7,01 (дд, 1H), 7,90 (дд, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,70 (дд, 1H), 8,85 (с, 1H).
233	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 346) RNH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин	4,1 мг, 38% ЖХМС m/z = 429,3 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,25-1,35 (с, 4H), 2,21-2,29 (м, 4H), 2,38 (т, 2H), 4,05 (с, 3H), 4,11 (т, 2H), 6,50 (т, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,90 (т, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,95 (с, 1H).
234	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 351) RNH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин	33 мг, 80% ЖХМС m/z = 430,3 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,33 (с, 3H), 2,25-2,34 (м, 4H), 2,42 (т, 2H), 4,24 (т, 2H), 4,36 (с, 3H), 6,54-6,88 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,06 (т, 1H), 8,55 (дд, 1H), 8,93 (с, 1H).
235	8-Метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид	20 мг, 65% ЖХМС м/z = 410,3 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,33 (с, 3H), 2,23-2,35 (м, 4H), 2,42 (т, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,17-4,28

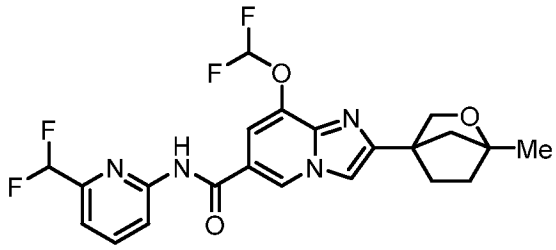
	 RCO_2H: 8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 351) RNH_2: 2-метоксипиридин-3-амин	(м, 2H), 4,33 (с, 3H), 7,03 (дд, 1H), 7,87-7,95 (м, 2H), 8,71 (дд, 1H), 8,85 (с, 1H).
236	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 371). RNH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин	26,8 мг, 63% ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,33 (с, 3H), 1,62 (д, 6H), 2,16-2,31 (м, 4H), 2,38 (т, 2H), 4,15-4,28 (м, 2H), 5,70 (тд, 1H), 6,45-6,81 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 8,02 (т, 1H), 8,45 (д, 1H), 9,38 (с, 1H).
237	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 371) RNH_2: 6-(трифторметил)пиридин-2-амин	17 мг, 38% ЖХМС m/z = 476,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,33 (с, 3H), 1,61 (д, 6H), 2,18-2,30 (м, 4H), 2,38 (т, 2H), 4,17-4,27 (м, 2H), 5,69 (тд, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 8,08 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 9,39 (с, 1H).
238	8-Метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид	23 мг, 53% ЖХМС m/z = 448,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 8,94 (с, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 4,37

	 RCO_2H: 8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 351) RNH_2: 6-(трифторметил)пиридин-2-амин	(с, 3H), 4,24 (т, 2H), 2,42 (т, 2H), 2,21-2,35 (м, 4H), 1,33 (с, 3H).
239	8-Изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 353) RNH_2: 2-метоксипиридин-3-амин	17 мг, 48% ЖХМС m/z = 438,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,48 (с, 3H), 1,64 (д, 6H), 1,75-2,31 (м, 6H), 3,94-4,02 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 4,13 (дд, 1H), 5,63 (спт, 1H), 6,97 (дд, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,91 (дд, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,76 (дд, 1H), 10,15 (с, 1H).
240	8-Изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 353) RNH_2: 1-метил-1H-пиразол-3-амин	19,2 мг, 56% ЖХМС m/z = 411,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,48 (с, 3H), 1,55 (д, 6H), 1,76-2,28 (м, 6H), 3,87 (с, 3H), 3,99 (д, 1H), 4,12 (дд, 1H), 5,60-5,80 (м, 1H), 6,84 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 9,66 (с, 1H).
241	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид	22 мг, 51% ЖХМС m/z = 430,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,52 (с, 3H), 1,62 (т, 3H), 1,83-1,96

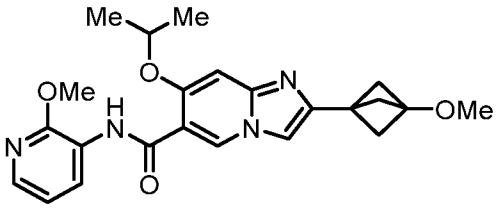
	 RCO_2H: 7-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 355) RNH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин	(м, 2H), 2,05-2,22 (м, 2H), 3,97-4,09 (м, 2H), 4,76 (к, 2H), 6,49-6,84 (м, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,58-7,69 (м, 1H), 8,02 (т, 1H), 8,46 (д, 1H), 9,37 (с, 1H).
242	7-Этокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 355). RNH_2: 2-метоксипиридин-3-амин	26 мг, 63% ЖХМС m/z = 410,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,50 (с, 3H), 1,64 (т, 3H), 1,86 (дд, 2H), 2,10 (дд, 2H), 4,00 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 4,72 (к, 2H), 6,96 (дд, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,86 (дд, 1H), 8,74 (дд, 1H), 9,36 (с, 1H).
243	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 298) RNH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин	58,8 мг, 64% ЖХМС m/z = 457,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,48 (с, 3H), 1,60 (д, 6H), 1,74-2,32 (м, 6H), 3,94 (д, 1H), 4,07 (дд, 1H), 4,96-5,07 (м, 1H), 6,46-6,78 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 8,01 (т, 1H), 8,45 (д, 1H), 9,13 (с, 1H).
244	N-(5-фторпиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид 	21,8 мг, 36% ЖХМС m/z = 411,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,52(с, 3H), 1,59 (д, 6H), 1,79-1,95 (м, 2H), 2,06-2,20 (м, 2H), 4,03 (с, 2H), 5,00 (тд, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,60-7,79 (м, 2H), 8,26 (д, 1H), 8,37 (дд, 1H), 9,13 (с, 1H).

	RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) RNH_2: 5-фторпиридин-2-амин	
245	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) RNH_2: 6-(трифторметил)пиридин-2-амин	22 мг, 61% ЖХМС м/z = 461,2 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,52 (с, 3H), 1,60 (д, 6H), 1,80-1,98 (м, 2H), 2,03-2,24 (м, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,95-5,10 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,94-8,14 (м, 1H), 8,56 (шир. д, 1H), 9,15 (с, 1H).
246	2-(2-Оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 348) RNH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин	Выход: 60 мг, 67% ЖХМС м/z = 443,1 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,61 (д, 6H), 1,74-2,23 (м, 6H), 3,81-3,92 (м, 1H), 4,00 (дд, 1H), 4,72-4,93 (м, 1H), 6,29-6,67 (м, 1H), 7,04-6,95 (м, 1H), 7,32-7,46 (м, 2H), 7,89 (т, 1H), 8,46 (д, 1H), 9,02 (с, 1H), 10,74 (с, 1H).
247	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-	47 мг, 55% ЖХМС m/z = 458,2 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,48(с, 3H), 1,61 (д, 6H), 1,76-2,27 (м, 6H), 3,84-3,98 (м, 1H), 4,06 (дд, 1H), 5,69 (тд, 1H), 6,45-6,80 (м, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 8,02 (т, 1H), 8,45 (шир. д, 1H), 9,39 (с, 1H).

	а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 345) RNH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин	
248	7-Изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 345). RNH_2: 2-метоксипиридин-3-амин	62 мг, 70% ЖХМС m/z = 438,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,48 (с, 3H), 1,63 (д, 6H), 1,77-2,28 (м, 6H), 3,93 (д, 1H), 4,06 (дд, 1H), 4,12 (с, 3H), 5,80 (квин, 1H), 7,01 (дд, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,91 (дд, 1H), 8,80 (дд, 1H), 9,41 (с, 1H).
249	2-(2-Оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 348) RNH_2: 2-метоксипиридин-3-амин	58 мг, 68% ЖХМС m/z = 423,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,61 (д, 6H), 1,83-2,27 (м, 6H), 3,81-3,99 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 5,01-5,12 (м, 1H), 6,96-7,09 (м, 2H), 7,73 (д, 1H), 7,91 (dd1H), 8,80 (дд, 1H), 9,17 (с, 1H).
250	N-(6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 298) RNH_2: 6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-амин	23 мг, 96% ЖХМС m/z = 452,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,50 (с, 3H), 1,61 (д, 6H), 1,85-1,93 (м, 2H), 1,97-2,22 (м, 4H), 2,28-2,39 (м, 2H), 3,89-4,07 (м, 2H), 4,21 (т, 2H), 4,34-4,47 (м, 2H), 5,06 (тд, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,39 (с, 1H).

251	8-(Дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-(дифторметокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 365) RNH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин	93 мг, 100% ЖХМС m/z = 465,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 0,95 (с, 1H), 1,30 (м, 2H), 1,50 (с, 3H), 1,80-2,20 (м, 4H), 4,00 (с, 1H), 4,15 (с, 1H), 6,55 (т, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,45-8,55 (м, 2H), 8,75 (с, 1H).

Пример 252: 7-Изопропокси-2-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат



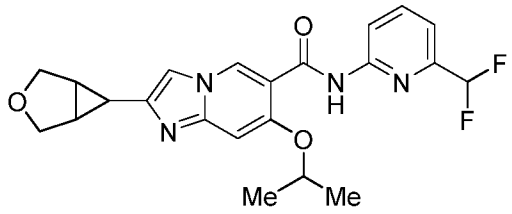
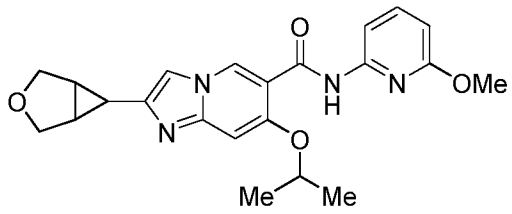
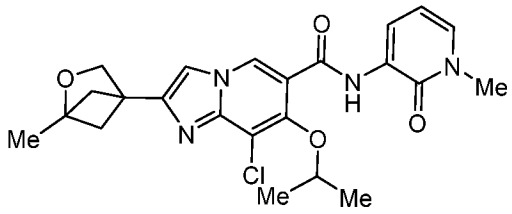
.ТФУ

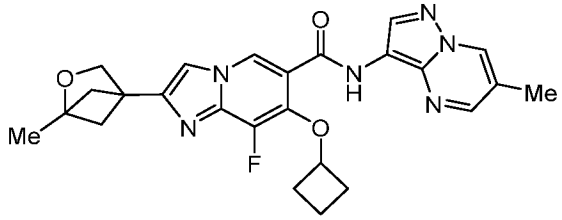
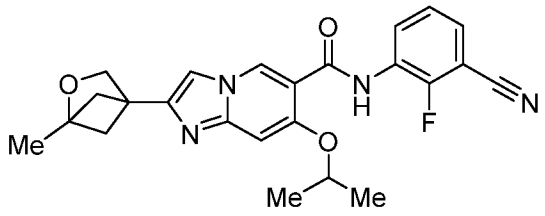
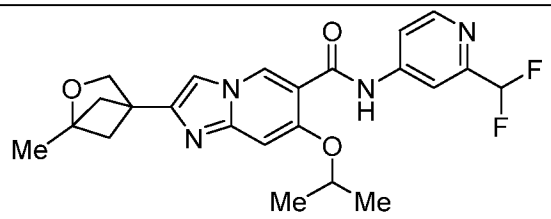
К смеси 2-метоксипиридин-3-амина (26,2 мг, 0,211 ммоль) , 7-изопропокси-2-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 126, 33,4 мг, 0,106 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли T3P® (50% масс. в EtOAc, 336 мг, 0,528 ммоль) при комн. темп. Флакон закрывали крышкой и перемешивали при 22 °C в течение 0,5 ч. Смесь разбавляли EtOAc и H_2O и водную фазу экстрагировали EtOAc (3x 15 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали преп-ВЭЖХ-D (Градиент: 5–65%) с получением 7-изопропокси-2-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетата в виде белого твердого вещества (33,5 мг, 59%). ЖХМС м/z = 423,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,66 (д, 6H), 2,34-2,44 (м, 6H), 3,37-3,44 (м, 3H), 4,11 (с, 3H), 5,15-5,25 (м, 1H), 7,03 (дд, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,94 (дд, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,78 (дд, 1H), 9,31-9,39 (м, 1H).

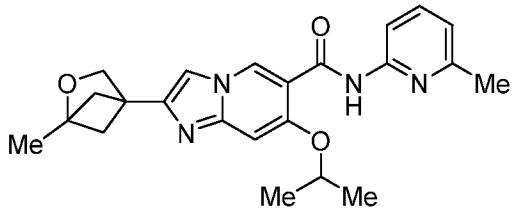
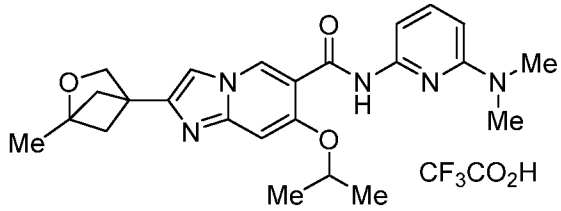
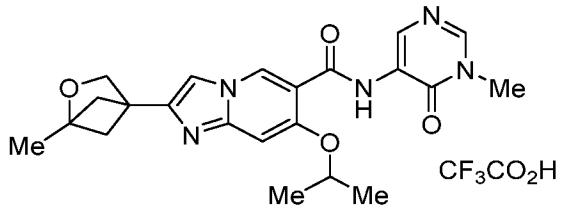
Пример 253-413.

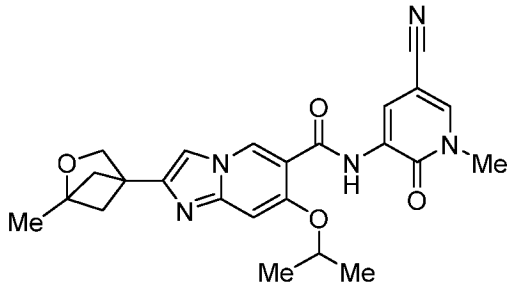
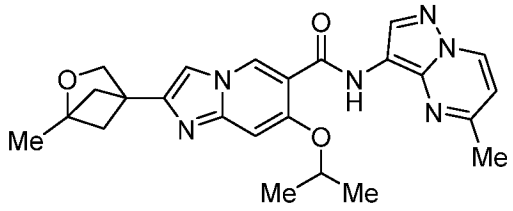
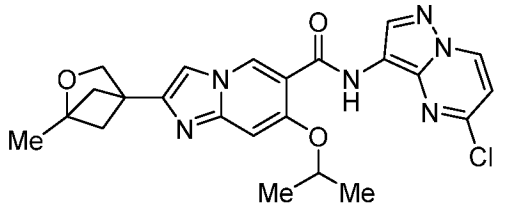
Указанные в заголовке соединения получали используя подходящую карбоновую кислоту и строительный блок амина, используя метод, аналогичный тому, который был описан для примера 252 и используя проиллюстрированные способы разделения.

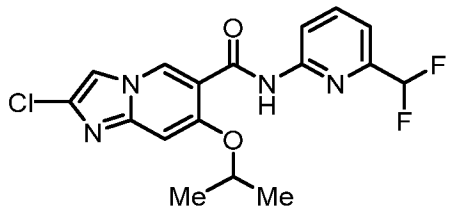
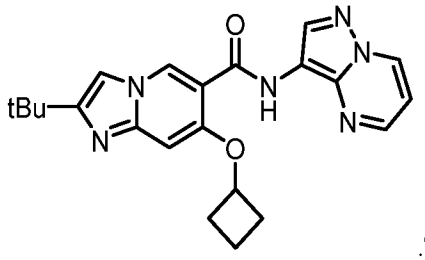
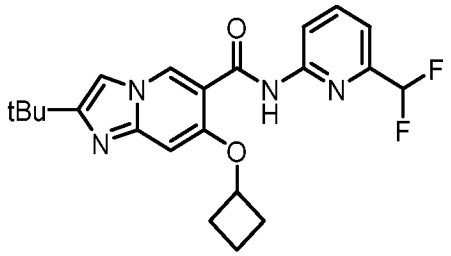
№ получения	Наименование/структура/исходные материалы	Данные

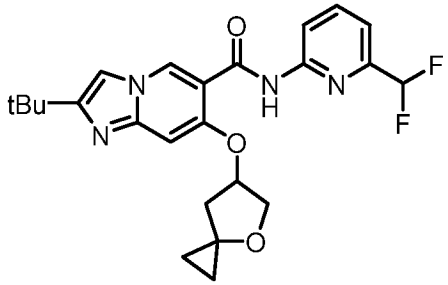
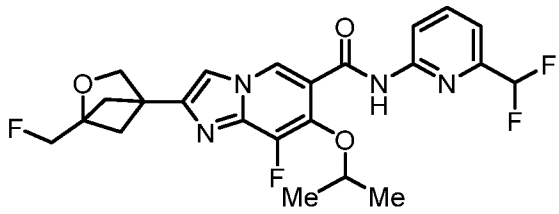
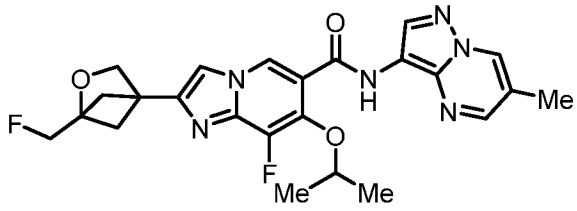
253	2-(3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида гидрохлорид  .HCl RCO_2H: 2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 361) $R\text{-}NH_2$: (6-дифторметил)пиридин-2-амин преп-ВЭЖХ-A	15 мг, выход 21,17% в виде белого твердого вещества ЖХМС m/z = 429,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,41 (д, 6H), 2,01-2,03 (м, 1H), 2,26 (д, 2H), 3,73 (д, 2H), 3,95 (д, 2H), 5,00 (с, 1H), 6,81-7,03 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,10 (т, 1H), 8,35 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 11,11 (с, 1H)
254	2-(3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-7-изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 361) $R\text{-}NH_2$: 6-метоксипиридин-2-амин преп-ВЭЖХ-J	5,0 мг, выход 12,34% в виде белого твердого вещества ЖХМС m/z = 409,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,60 (д, 6H), 1,91 (т, 1H), 2,11 (д, 2H), 3,81 (д, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,99 (д, 2H), 4,97-5,00 (м, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,82 (д, 1H), 9,06 (с, 1H)
255	8-Хлор-7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-хлор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 315) RNH_2: 3-амино-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он. преп-ВЭЖХ-J	23,5 мг, выход 36% в виде белого твердого вещества ЖХМС m/z = 457,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500МГц, MeOH-d_4) δ: 1,46 (д, 6H), 1,51 (с, 3H), 1,82-1,92 (м, 2H), 2,11-2,22 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 4,05 (с, 2H), 4,77-4,84 (м, 1H), 6,40 (т, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H), 9,08 (с, 1H)

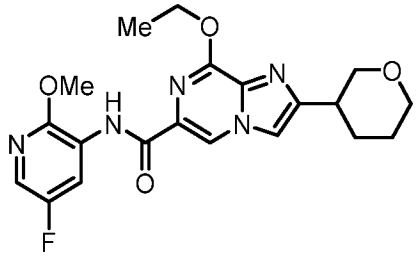
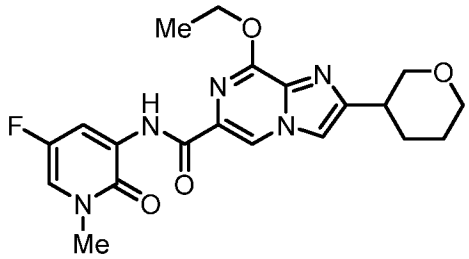
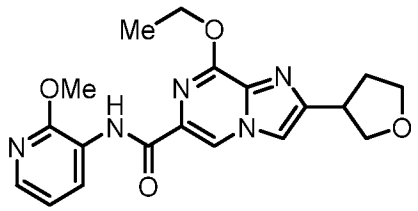
256	7-Циклобутокси-8-фтор-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-циклобутокси-8-фтор-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 321) R-NH_2: 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин. преп-ВЭЖХ-J	50,8 мг, выход 89,1 % в виде белого твердого вещества ЖХМС м/z = 477,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,54 (с, 3H), 1,64-1,70 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 1H), 1,98-2,00 (м, 2H), 2,11-2,13 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,49-2,55 (м, 2H), 2,58-2,67 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 5,12-5,18 (м, 1H), 7,47 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 10,49 (с, 1H)
257	N-(3-циано-2-фторфенил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) R-NH_2: 3-амино-2-фторбензонитрил Преп-ВЭЖХ-D	8,8 мг, выход 12,82% ЖХМС m/z = 435,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,43 - 1,51 (м, 9H), 1,81 - 1,90 (м, 2H), 2,07 - 2,14 (м, 2H), 3,93 (с, 2H), 5,02 - 5,14 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,76 (т, 1H), 8,02 (шир. с, 1H), 8,52 (шир. с, 1H), 9,25 (с, 1H), 10,39 (с, 1H)
258	 N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) R-NH_2: 2-(дифторметил)пиридин-4-амин	11 мг, выход 19,66% ЖХМС m/z = 443,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,39 (д, 6H), 1,45 (с, 3H), 1,84 (шир. д, 2H), 2,11 (шир. с, 2H), 3,93 (с, 2H), 4,85-5,04 (м, 1H), 6,84 - 7,11 (м, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,76 (шир. д, 1H), 7,98 (шир. с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,63 (д, 1H), 9,07 (шир. с, 1H), 10,90 (шир. с, 1H)

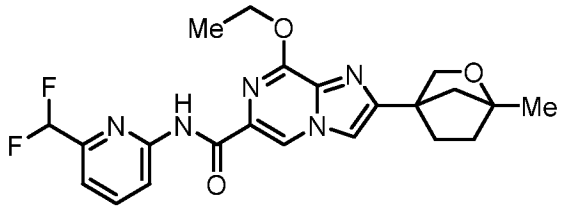
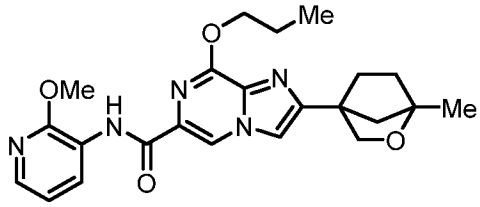
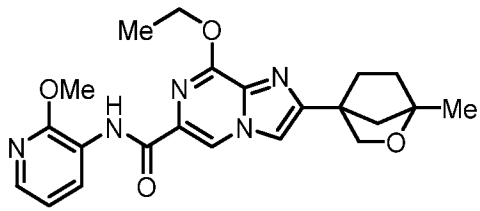
259	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) $R\text{-}NH_2$: 6-метилпиридин-2-амин Преп-ВЭЖХ-F	41,1 мг, выход 39,98% ЖХМС m/z = 407,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,43 (с, 3H), 1,46 (д, 6H), 1,73 - 1,79 (м, 2H), 1,94 - 2,05 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 4,95 (дт, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,75 (т, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,03 (шир. д,1H), 9,12 (с, 1H), 10,62 (с, 1H)
260	N-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида 2,2,2-трифторацетат  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) $R\text{-}NH_2$: N2,N2-диметилпиридин-2,6-диамин Преп-ВЭЖХ-D	23,90 мг, выход 34,7% ЖХМС m/z = 436,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,45 (с, 3H), 1,50 (д, 6H), 1,82 - 1,88 (м, 2H), 2,05 - 2,15 (м, 2H), 3,35 (с, 6H), 3,93 (с, 2H), 5,11 (шир. с, 1H), 6,46 (шир. д, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,43 (шир. д, 1H), 7,57 - 7,63 (м, 1H), 8,03 (шир. с, 1H), 9,28 (шир. с, 1H), 10,34 (шир. с, 1H)
261	7-Изопропокси-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида 2,2,2-трифторацетат  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78)	13,70 мг, выход 26,88% ЖХМС m/z = 424,4 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,45 (с, 3H), 1,55 (д, 6H), 1,82 - 1,87 (м, 2H), 2,11 (шир. д, 2H) 3,55 (с, 3H), 3,93 (с, 2H), 5,18-5,22 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 8,07 (шир. с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 9,40 (шир. с, 1H), 10,48 (с, 1H)

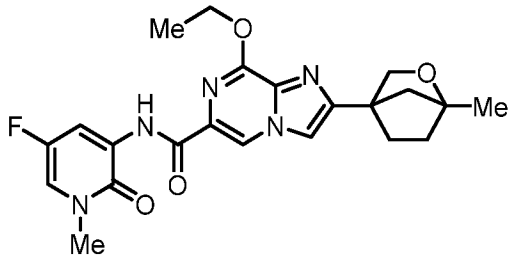
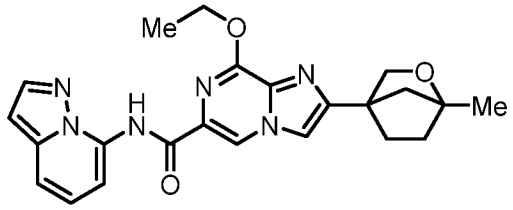
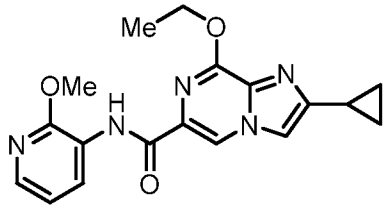
	$R\text{-}NH_2$: 5-амино-3-метил-пиримидин-4-он Преп-ВЭЖХ-D	
262	 N-(5-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) $R\text{-}NH_2$: 5-амино-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил	14,6 мг, выход 34,41% ЖХМС m/z = 448,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ: 1,45 (с, 3H), 1,54 (д, 6H), 1,80 - 1,91 (м, 2H), 2,10 (шир. д, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,92 (с, 2H), 5,18 (шир. д, 1H), 7,33 (с, 1H), 8,05 (шир. с, 1H), 8,45 (д, 1H), 9,37 (шир. с, 1H), 10,72 (с, 1H)
263	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(5-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) $R\text{-}NH_2$: 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин	10,10 мг, выход 17,89% ЖХМС m/z = 447,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,45 (с, 3H), 1,54 (д, 6H), 1,85 (шир. д, 2H), 2,11 (шир. с, 2H), 2,35 (с, 3H), 3,94 (с, 2H) 4,99 - 5,20 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 8,05 (шир. с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,96 (д, 1H), 9,29 (с, 1H), 10,50 (с, 1H)
264	N-(5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид 	12,80 мг, выход 21,7% ЖХМС m/z = 467,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,56 (д, 6H), 1,77 (дд, 2H), 1,96 - 2,04 (м, 2H), 3,89 (с, 2H), 5,04 (спт, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 9,16 (д, 1H), 9,20 (с, 1H), 10,49 (с, 1H)

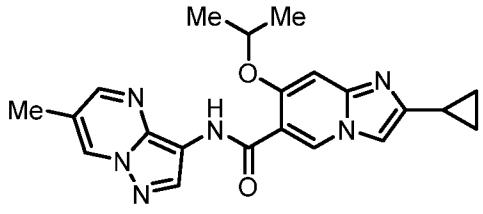
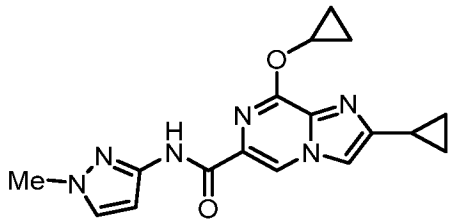
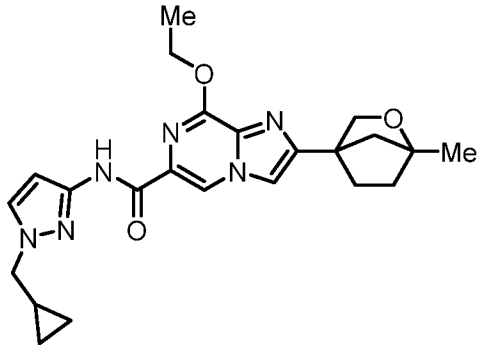
	RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) $R\text{-}NH_2$: 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин	
265	2-Хлор-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-хлор-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 306) $R\text{-}NH_2$:	ЖХМС m/z = 380,0 $[M+H]^+$ ^{1}НЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,43 (д, 6Н), 4,96 (квин, 1Н), 6,73-7,07 (м, 1Н), 7,18 (с, 1Н), 7,48 (д, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 8,08 (т, 1Н), 8,26-8,45 (м, 1Н), 9,08 (с, 1Н), 10,89 (с, 1Н).
266	2-(*трет*-Бутил)-7-циклобутокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 2-(трет-бутил)-7-циклобутоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 323) $R\text{-}NH_2$: пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин. преп-ВЭЖХ-D	ЖХМС m/z = 405,0 $[M+H]^+$ ^{1}НЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,31 (с, 9Н), 1,72-1,87 (м, 1Н), 1,90-2,03 (м, 1Н), 2,39-2,48 (м, 4Н), 3,17 (д, 1Н), 5,01-5,13 (м, 1Н), 6,94 (с, 1Н), 7,07 (дд, 1Н), 7,71 (с, 1Н), 8,56 (дд, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 9,10 (дд, 1Н), 9,17 (с, 1Н), 10,46 (с, 1Н).
267	2-(*трет*-Бутил)-7-циклобутокси-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(трет-бутил)-7-циклобутоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 323)	ЖХМС m/z = 415,0 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,39 (с, 9Н), 1,70-1,83 (м, 1Н), 1,84-1,98 (м, 1Н), 2,21-2,25 (м, 2Н), 2,54-2,57 (м, 1Н), 5,07-5,11 (м, 1Н), 6,78-7,09 (м, 2Н), 7,52 (д, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 8,11 (т, 1Н), 8,36 (шир. с, 1Н), 9,15 (с, 1Н), 11,15 (с, 1Н).

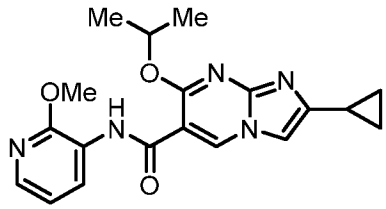
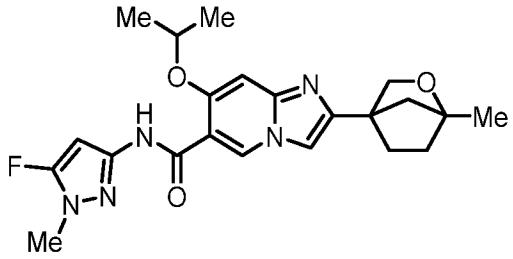
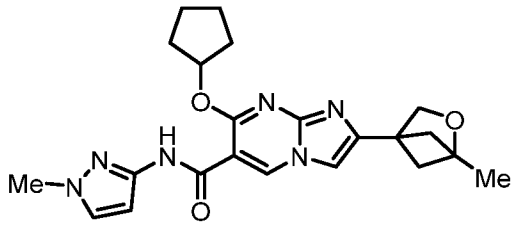
	R-NH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин. преп-ВЭЖХ-J	
268	7-((4-Оксаспиро[2.4]гептан-6-ил)окси)-2-(трет-бутил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-((4-оксаспиро[2.4]гептан-6-ил)окси)-2-(трет-бутил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 324) R-NH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин преп-ВЭЖХ-D	ЖХМС m/z = 457,0 $[M+H]^+$ ^{1}НЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 0,58-0,94 (м, 5H), 1,38 (с, 9H), 2,36 (д, 1H), 2,60-2,73 (м, 1H), 4,23 (д, 1H), 4,29-4,38 (м, 1H), 5,46 (с, 1H), 6,43-6,74 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,99 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 9,10 (с, 1H).
269	N-(6-(Дифторметил)пиридин-2-ил)-8-фтор-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-фтор-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 322) R-NH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин преп-ВЭЖХ-D	ЖХМС m/z = 478,9 $[M+H]^+$ ^{1}НЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,34 (д, 6H), 1,39 (с, 1H), 1,90 (дд, 2H), 2,20 (дд, 2H), 3,17 (с, 1H), 4,00 (с, 2H), 4,58-4,69 (м, 2H), 4,76 (с, 1H), 6,79-7,05 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 8,10 (т, 1H), 8,36 (шир. д, 1H), 8,95 (с, 1H), 11,02 (с, 1H).
270	8-Фтор-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-фтор-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-	ЖХМС m/z = 482,9 $[M+H]^+$ ^{1}НЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,42 (д, 6H), 1,90 (дд, 2H), 2,16-2,23 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 4,00 (с, 2H), 4,63-4,79 (м, 3H), 8,06 (д, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,96 (д, 1H), 9,01 (с, 1H), 10,46 (с, 1H).

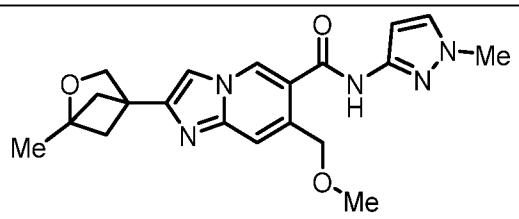
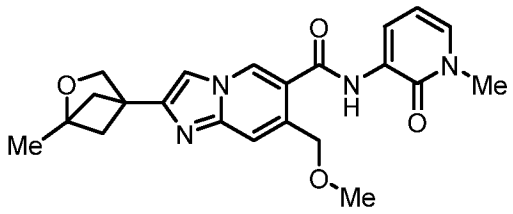
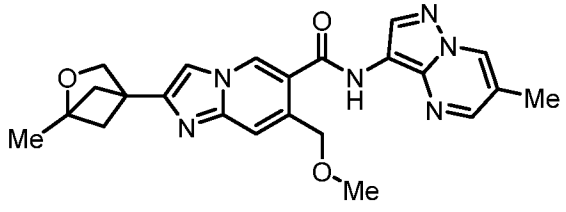
	изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 322) R-NH_2: 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин. преп-ВЭЖХ-J	
271	8-Этокси-N-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 131). R-NH_2: преп-ВЭЖХ-J	117,2 мг, 58,7% ЖХМС m/z = 416,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,66 (т, 3H), 1,74-1,84 (м, 2H), 1,88-2,03 (м, 1H), 2,21 (шир. дд, 1H), 3,15-3,27 (м, 1H), 3,55-3,65 (м, 1H), 3,69 (дд, 1H), 3,89-3,99 (м, 1H), 4,06-4,11 (м, 3H), 4,19 (дд, 1H), 4,73-4,85 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 8,58-8,73 (м, 2H), 10,17 (с, 1H).
272	8-Этокси-N-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 131). R-NH_2: преп-ВЭЖХ-J	75,3 мг, 37,7% ЖХМС m/z = 416,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,65 (т, 3H), 1,72-1,77 (м, 2H), 1,94-2,00 (м, 1H), 2,18-2,28 (м, 1H), 3,15-3,26 (м, 1H), 3,55-3,75 (м, 5H), 3,90-3,99 (м, 1H), 4,14-4,22 (м, 1H), 4,77-4,86 (м, 2H), 7,02 (дд, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,56-8,65 (м, 2H), 10,68 (с, 1H).
273	8-Этокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-этокси-2-(тетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 366). R-NH_2: преп-ВЭЖХ-J	97,7 мг, 61,3% ЖХМС m/z = 384,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,64 (т, 3H), 2,13-2,29 (м, 1H), 2,35-2,50 (м, 1H), 3,70 (квин, 1H), 3,89-3,98 (м, 2H), 3,98-4,10 (м, 4H), 4,18 (дд, 1H), 4,77 (к, 2H), 6,95 (дд, 1H), 7,51-7,61 (м, 1H), 7,89 (дд, 1H), 8,55-8,66 (м, 1H), 8,73 (дд, 1H), 10,12 (с, 1H).

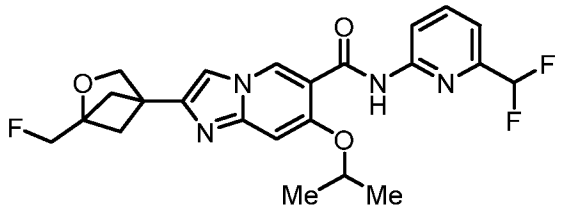
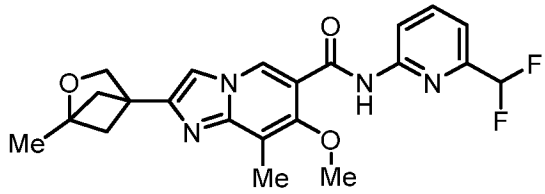
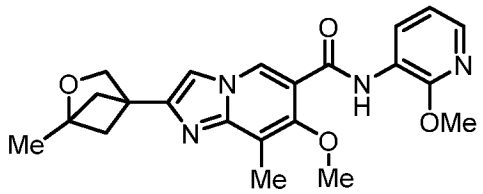
274	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 335). R-NH_2: преп-ВЭЖХ-J	49,6 мг, 57,8% ЖХМС м/z = 444,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: H23 1,43-1,52 (м, 4H), 1,65 (т, 3H), 1,79-1,91 (м, 3H), 1,98 (д, 1H), 2,02-2,10 (м, 1H), 2,10-2,17 (м, 1H), 2,17-2,27 (м, 1H), 4,02 (д, 1H), 4,14 (дд, 1H), 4,81 (к, 2H), 6,43-6,70 (м, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,51-7,62 (м, 1H), 7,93 (т, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,64-8,73 (м, 1H), 9,90-10,04 (м, 1H).
275	N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-8-пропоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-8-пропоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 368) R-NH_2: преп-ВЭЖХ-D	36,3 мг, 23,4% ЖХМС m/z = 438,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,14 (т, 3H), 1,55-1,61 (м, 3H), 1,84-1,97 (м, 1H), 1,97-2,06 (м, 3H), 2,08-2,18 (м, 2H), 2,18-2,29 (м, 2H), 4,09-4,16 (м, 2H), 4,20-4,25 (м, 3H), 4,66 (т, 2H), 7,16 (дд, 1H), 7,66-7,76 (м, 1H), 8,06 (дд, 1H), 8,75-8,84 (м, 1H), 8,92 (дд, 1H), 10,05 (шир. с, 1H).
276	8-Этокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 335) R-NH_2: преп-ВЭЖХ-D	28,8 мг, 39,5% ЖХМС m/z = 424,4 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,47-1,59 (м, 3H), 1,62 (т, 3H), 1,86-1,96 (м, 1H), 1,96-2,07 (м, 1H), 2,07-2,18 (м, 2H), 2,18-2,30 (м, 2H), 4,08-4,17 (м, 2H), 4,19-4,26 (м, 3H), 4,69-4,83 (м, 2H), 7,15 (дд, 1H), 7,66-7,76 (м, 1H), 8,06 (дд, 1H), 8,72-8,84 (м, 1H), 8,84-8,95 (м, 1H), 10,00-10,17 (м, 1H).
277	8-Этокси-N-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-	23,1 мг, 46% ЖХМС m/z = 442,2 $[M+H]^+$

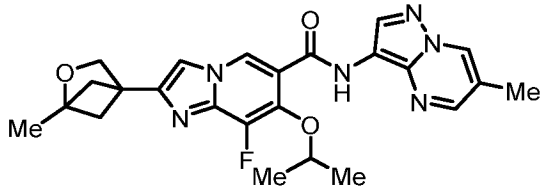
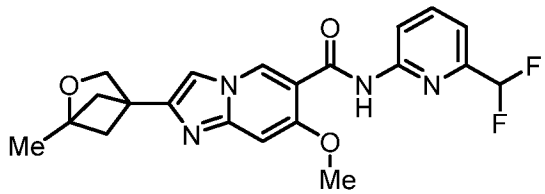
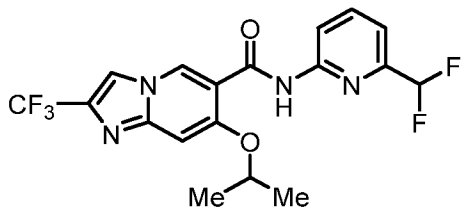
	оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 335) R-NH_2: преп-ВЭЖХ-D	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,39 (с, 3H), 1,52 (т, 3H), 1,63-1,75 (м, 1H), 1,75-1,86 (м, 2H), 1,86-1,93 (м, 1H), 1,98 (дддд, 1H), 2,03-2,14 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,81 (д, 1H), 3,93 (дд, 1H), 4,65 (к, 2H), 7,76 (дд, 1H), 8,05-8,16 (м, 1H), 8,39 (дд, 1H), 8,96 (с, 1H), 10,57 (с, 1H).
278	8-Этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 335) R-NH_2: преп-ВЭЖХ-D	22,2 мг, 44,9% ЖХМС м/z = 433,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,40 (с, 3H), 1,59 (т, 3H), 1,67-1,77 (м, 1H), 1,77-1,88 (м, 2H), 1,88-1,95 (м, 1H), 2,00 (дддд, 1H), 2,05-2,14 (м, 1H), 3,83 (д, 1H), 3,95 (дд, 1H), 4,79 (к, 2H), 6,75 (д, 1H), 7,37 (дд, 1H), 7,48-7,58 (м, 1H), 7,77 (дд, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 9,07 (с, 1H), 11,64 (с, 1H).
279	2-Циклопропил-8-этокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 2-циклопропил-8-этоксиимидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 341) R-NH_2: преп-ВЭЖХ-D	18,2 мг, 19,2% ЖХМС m/z = 354,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,80-0,92 (м, 2H), 0,92-1,02 (м, 2H), 1,45-1,56 (м, 3H), 2,06-2,17 (м, 1H), 3,97-4,07 (м, 3H), 4,66 (к, 2H), 7,08 (дд, 1H), 7,94 (дд, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H), 8,92 (с, 1H), 10,12 (с, 1H).
280	2-Циклопропил-7-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат	22,1 мг, 20,9% ЖХМС m/z = 391,3 $[M+H]^+$

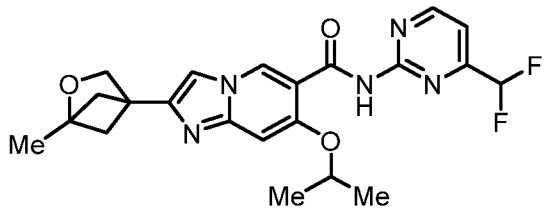
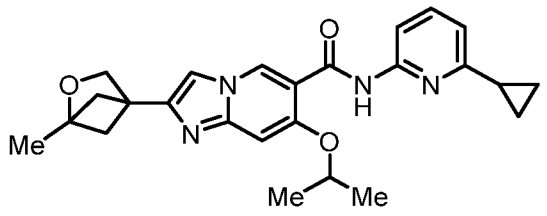
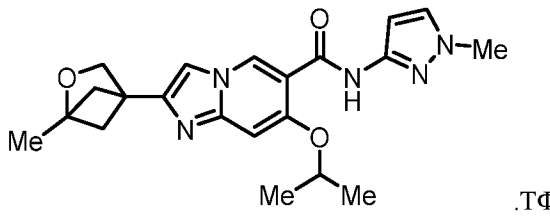
	 .ТФУ RCO_2H: 2-циклопропил-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 299). $R\text{-}NH_2$: преп-ВЭЖХ-D	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,84-0,92 (м, 2H), 1,02-1,15 (м, 2H), 1,52 (д, 6H), 2,09-2,20 (м, 1H), 2,31-2,40 (м, 3H), 5,12 (спт, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,96 (д, 1H), 9,25 (с, 1H), 10,48 (с, 1H).
281	8-Циклопропокси-2-циклопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-циклопропокси-2-циклопропилимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 344) $R\text{-}NH_2$: преп-ВЭЖХ-J	11 мг, 22,8% ЖХМС m/z = 339,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,75-0,90 (м, 6H), 0,93-1,04 (м, 2H), 2,09 (тт, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,81-4,95 (м, 1H), 6,61 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 10,15 (с, 1H).
282	N-(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-3-ил)-8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 335). $R\text{-}NH_2$: преп-ВЭЖХ-J	82,3 мг, 85,5% ЖХМС m/z = 437,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,32-0,40 (м, 2H), 0,49-0,63 (м, 2H), 1,20-1,30 (м, 1H), 1,33-1,42 (м, 3H), 1,47 (т, 3H), 1,66-1,76 (м, 1H), 1,76-1,86 (м, 2H), 1,86-1,94 (м, 1H), 1,94-2,02 (м, 1H), 2,02-2,13 (м, 1H), 3,77-3,83 (м, 1H), 3,89-3,96 (м, 3H), 4,72 (к, 2H), 6,62 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 10,18 (с, 1H).
283	2-Циклопропил-7-изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид	18,6 мг, 38,5% ЖХМС m/z = 368,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,75-0,88 (м, 2H), 0,88-0,99 (м, 2H), 1,52 (д, 6H), 1,95-2,08 (м, 1H), 3,96-4,10 (м, 3H), 5,53-5,67 (м, 1H), 7,08

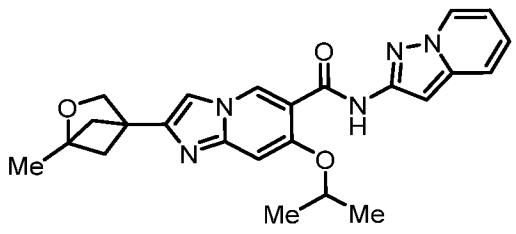
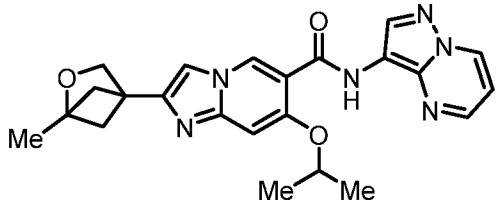
	 RCO_2H: 2-циклопропил-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 357) R-NH_2: преп-ВЭЖХ-J	(дд, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,94 (дд, 1H), 8,73 (дд, 1H), 9,45 (с, 1H), 10,17 (с, 1H).
284	N-(5-фтор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 298) R-NH_2: преп-ВЭЖХ-J	24,16 мг, 14,8% ЖХМС m/z = 428,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,45-1,53 (м, 3H), 1,57 (д, 6H), 1,83-2,01 (м, 2H), 2,03-2,11 (м, 2H), 2,11-2,30 (м, 2H), 3,70 (д, 3H), 3,93-4,02 (м, 1H), 4,02-4,09 (м, 1H), 5,02-5,14 (м, 1H), 6,33 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 9,14 (с, 1H).
285	7-(Циклопентилокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 370) R-NH_2: преп-ВЭЖХ-J	18,5 мг, 31,6% ЖХМС m/z = 423,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,35-1,49 (м, 3H), 1,64-1,86 (м, 7H), 1,86-1,95 (м, 2H), 1,95-2,09 (м, 4H), 3,78 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 5,61 (тт, 1H), 6,58 (д, 1H), 7,56-7,70 (м, 1H), 9,29 (с, 1H), 10,23 (с, 1H).
286	7-(Метоксиметил)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид	28,9 мг, выход 35,79% ЖХМС m/z = 382,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,78 (дд, 2H), 2,03 (дд, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,78 (с, 3H),

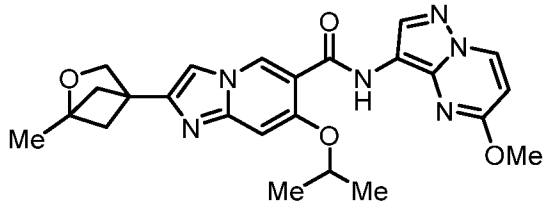
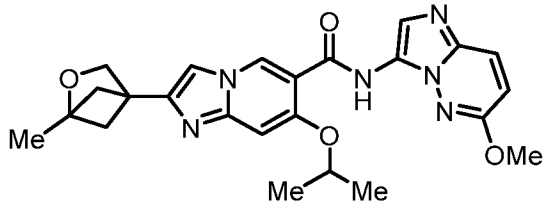
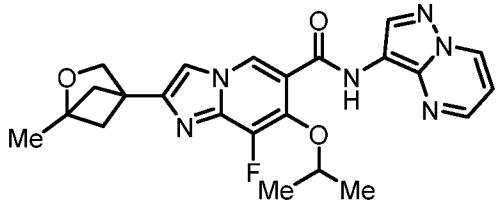
	 RCO_2H: 7-(метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 316) $R\text{-}NH_2$: 1-метилпиразол-3-амин преп-ВЭЖХ-J	3,91 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 6,57 (д, 1H), 7,49-7,63 (м, 12H), 7,85 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 10,89 (с, 1H).
287	7-(Метоксиметил)-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-(метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 316) $R\text{-}NH_2$: 3-амино-1-метилпиридин-2-он преп-ВЭЖХ-J	6,60 мг, выход 7,63% ЖХМС m/z = 409,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,78-1,85 (м, 2H), 2,03-2,11 (м, 2H), 3,34 (с, 3H) 3,54 (с, 2H), 3,93 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 6,33 (т, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,61 (шир. с, 1H), 7,99 (шир. с, 1H), 8,31 (дд, 1H), 8,97 (с, 1H), 9,78 (с, 1 H).
288	7-(Метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-(метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 316) $R\text{-}NH_2$: 6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин преп-ВЭЖХ-J	41,4 мг, выход 45,22%. ЖХМС m/z = 433,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м. ч. 1,44 (с, 3H), 1,79 (дд, 2H), 2,03 (дд, 2H), 2,32-2,39 (м, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,92 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,42-8,58 (м, 1H), 8,89-8,94 (м, 1H), 10,65 (с, 1H).

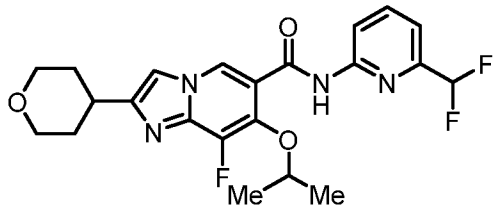
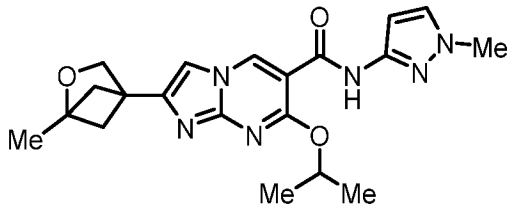
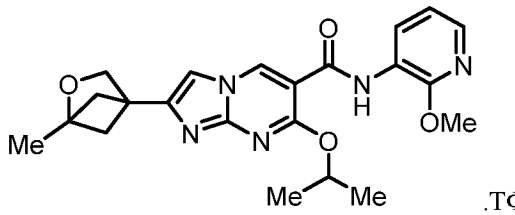
289	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 364) $R\text{-}NH_2$: 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-J	116,4 мг, выход 69,3% ЖХМС m/z = 461,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,42 (шир. д, 6H), 1,90-2,01 (м, 2H), 2,27 (шир. д, 2H), 4,02 (с, 2H), 4,67-4,80 (м, 2H), 5,01 (шир. с, 1H), 6,75-7,04 (м, 1H), 7,20-7,34 (м, 1H), 7,45-7,58 (м, 1H), 8,03-8,12 (м, 2H), 8,36 (шир. с, 1H), 9,16 (с, 1H), 11,07 (шир. с, 1H).
290	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-метокси-8-метил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-метокси-8-метил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 320) $R\text{-}NH_2$: 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-J	10 мг, выход 14,11% ЖХМС m/z = 429,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,74-1,80 (м, 2H), 1,98-2,04 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 3,81-3,86 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,88-3,92 (м, 2H), 6,78-7,05 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,09 (т, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,88 (с, 1H), 10,97 (шир. с, 1H).
291	7-Метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-8-метил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-метокси-8-метил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 320) $R\text{-}NH_2$: 2-метоксипиридин-3-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-J	9,60 мг, выход 14,21% ЖХМС m/z = 409,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,71-1,88 (м, 2H), 1,98-2,09 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 3,90 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 7,07 (дд, 1H), 7,93-7,98 (м, 1H), 8,61-8,69 (м, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,53 (с, 1H).

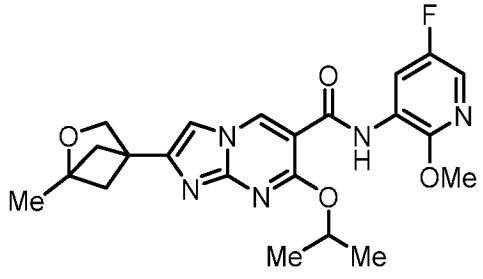
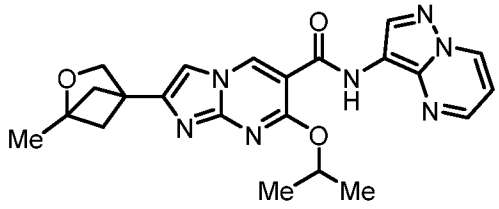
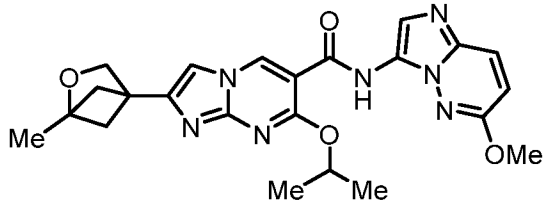
292	8-Фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 127) $R\text{-}NH_2$: 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин. преп-ВЭЖХ-D	41,1 мг, выход 24,74% ЖХМС m/z = 465,3 [M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,40-1,49 (м, 9H), 1,75-1,85 (м, 2H), 2,04 (дд, 2H), 2,37 (с, 3H), 3,90 (м, 2H), 4,74 (спт, 1H), 8,01 (д, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,95 (д, 1H), 9,00 (с, 1H), 10,45 (с, 1H).
293	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 358) $R\text{-}NH_2$: 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-J	25,3 мг, выход 29,3% ЖХМС m/z = 415,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,43 (с, 3H), 1,76 (дд, 2H), 2,00 (дд, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 6,79-7,05 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,08 (т, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,96 (с, 1H), 10,78 (шир. с, 1H).
294	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 347) $R\text{-}NH_2$: 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-J	17,0 мг, выход 14,78% ЖХМС m/z = 415,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,42 (шир. д, 6H), 4,96 (дк, 1H), 6,75-7,06 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 8,09 (т, 1H), 8,36 (шир. д, 1H), 8,47 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 10,95 (с, 1H).

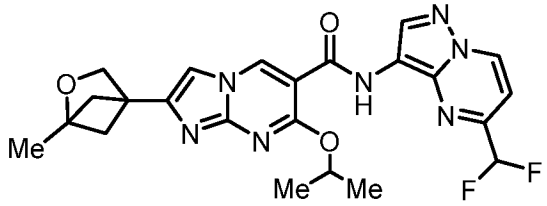
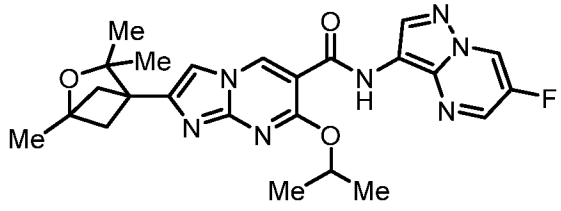
295	N-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) $R\text{-}NH_2$: 4-(дифторметил)пиримидин-2-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-D	5,10 мг, выход 15,13% ЖХМС m/z = 443,9 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,38 (шир. д, 6H), 1,52 (с, 3H), 1,93-2,02 (м, 2H), 2,22 (дд, 2H), 4,05 (с, 2H), 4,93 (шир. дд, 1H), 6,59 (дд, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,81 (д, 1H), 9,03 (с, 1H).
296	N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ $R\text{-}NH_2$: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) SM: (6-циклопропил)пиридин-2-амин преп-ВЭЖХ-D	15,20 мг, выход 17,63% 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,79-1,06 (м, 4H) 1,39-1,58 (м, 9H) 1,84 (шир. д, 2H) 2,10 (шир. с, 3H) 3,93 (с, 2H) 5,07-5,11 (м, 1H) 7,12-7,43 (м, 2H) 7,61-7,82 (м, 1H) 7,96 (шир. д, 1H) 9,26 (шир. с, 1H) 10,57 (шир. с, 1H).
297	7-Изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-	18,10 мг, выход 22,52% ЖХМС m/z = 396,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,52 (с, 3H), 1,56 (д, 6H), 1,98 (дд, 2H), 2,17-2,25 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,04 (с, 2H), 4,98-5,14 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,97 (с, 1H), 9,16 (с, 1H),

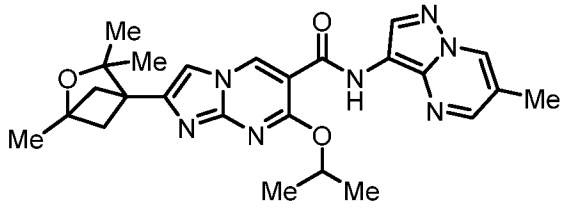
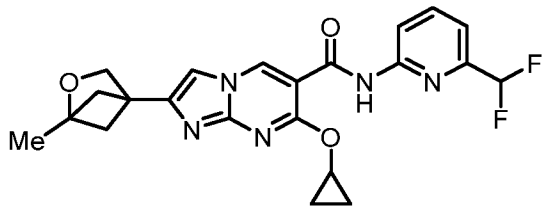
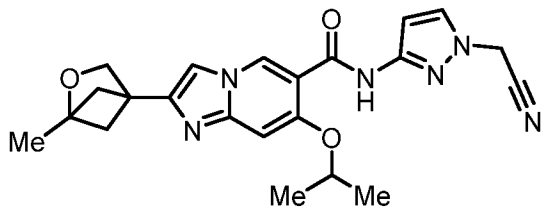
	а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) R-NH_2: 1-метилпиразол-3-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-D	
298	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) R-NH_2: пиразоло[1,5-а]пиридин-2-амин преп-ВЭЖХ-D	13,2 мг, выход 15,34% ЖХМС m/z = 432,1 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (д, 9Н), 1,85 (шир. д, 2Н), 2,13 (шир. д, 2Н), 3,94 (с, 2Н), 4,91-5,06 (м, 1Н), 6,78-7,34 (м, 4Н), 7,66 (д, 1Н), 7,87-8,16 (м, 1Н), 8,59 (д, 1Н), 9,16 (с, 1Н).
299	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) R-NH_2: пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин преп-ВЭЖХ-D	14,60 мг, выход 16,93%. ЖХМС m/z = 433,0 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3Н), 1,55 (д, 6Н), 1,78 (дд, 2Н), 1,95-2,04 (м, 2Н), 3,90 (с, 2Н), 4,82- 5,11 (м, 1Н), 7,07 (дд, 1Н), 7,24 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 9,04-9,18 (м, 1Н), 9,22 (с, 1Н), 10,52 (с, 1Н),
300	7-Изопропокси-N-(5-метоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид	5,30 мг, выход 10,36% ЖХМС m/z = 463,0 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3Н), 1,55 (д, 6Н), 1,82 (шир. д, 2Н), 2,07 (шир. с, 2Н), 3,92 (с, 2Н), 4,00 (с, 3Н), 4,96-5,24 (м, 1Н), 6,59 (д, 1Н), 7,28 (с,

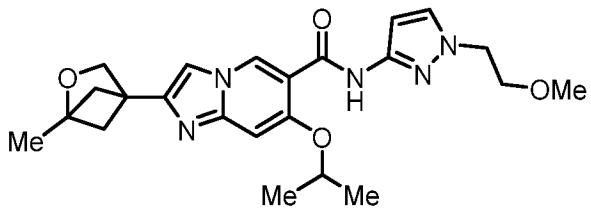
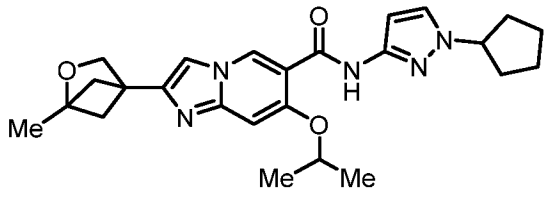
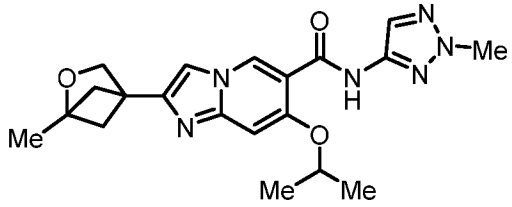
	 RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) $R\text{-}NH_2$: 5-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин (Метод получения X). преп-ВЭЖХ-J	1H), 7,86-8,10 (м, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,77-8,97 (м, 1H), 9,23-9,39 (м, 1H), 10,06 (с, 1H),
301	7-Изопропокси-N-(6-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) $R\text{-}NH_2$: 6-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин (Метод получения X). преп-ВЭЖХ-J	31,4 мг, выход 61,36% ЖХМС m/z = 463,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,43 (с, 3H), 1,49 (д, 6H), 1,78 (шир. д, 2H), 2,02 (шир. д, 2H), 3,90 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 4,89-5,06 (м, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,04 (д, 1H), 9,21 (с, 1H), 10,37 (с, 1H).
302	8-Фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 127) $R\text{-}NH_2$: пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин SiO2; (3:1 EtOAc/EtOH)/Гептан	16,3 мг, выход 22,97% ЖХМС m/z = 451,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,53 (с, 3H), 1,58 (дд, 6H), 1,94 (д, 1H), 2,15-2,24 (м, 2H), 4,06 (с, 2H), 7,05 (дд, 1H), 7,91 (д, 1H), 8,55 (дд, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,89 (дд, 1H), 9,03 (д, 1H),

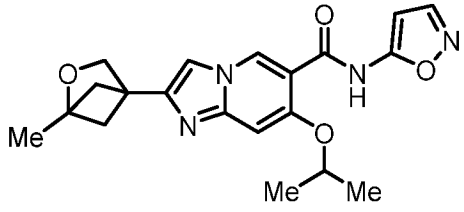
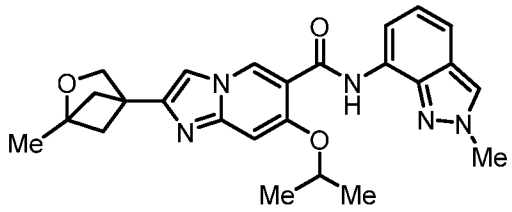
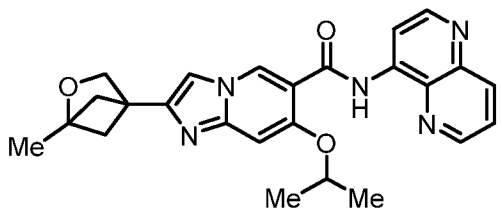
303	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-фтор-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-фтор-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 342) R-NH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин SiO2; (3:1 EtOAc/EtOH)/Гептан	13,6 мг, выход 16,29% ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,47 (дд, 6H), 1,68-1,84 (м, 2H), 1,95-2,05 (м, 2H), 2,84-3,13 (м, 1H), 3,50 (тд, 2H), 3,90-4,10 (м, 2H), 4,95 (тд, 1H), 6,24-6,71 (м, 1H), 7,28-7,43 (м, 2H), 7,83 (т, 1H), 8,37 (дд, 1H), 8,80 (д, 1H), 10,68 (с, 1H)
304	7-Изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128) R-NH_2: 1-метилпиразол-3-амин SiO2; (3:1 EtOAc/EtOH)/Гептан	19,60 мг, выход 31,28% ЖХМС m/z = 397,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,53 (с, 3H), 1,58 (д, 6H), 1,95 (дд, 2H), 2,03-2,19 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 4,07 (с, 2H), 5,76-5,80 (м, 1H), 6,75 (д, 1H), 7,19-7,40 (м, 2H), 9,21 (с, 1H), 10,09 (с, 1H)
305	7-Изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128) R-NH_2: 2-метоксипиридин-3-амин преп-ВЭЖХ-D	9,0 мг, выход 10,21% ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,55 (д, 6H), 1,79 (дд, 2H), 2,05 (шир. д, 2H), 3,90 (с, 2H) 4,04 (с, 3H), 5,58-5,68 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,96 (дд, 1H), 8,72 (дд, 1H), 9,56 (с, 1H), 10,14 (с, 1H)
306	N-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-	23,3 мг, 16,81% ЖХМС m/z = 442,9 $[M+H]^+$

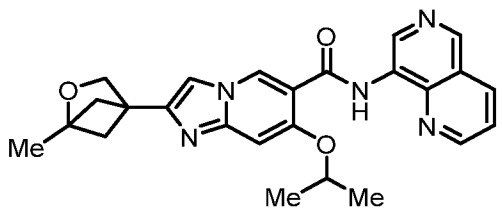
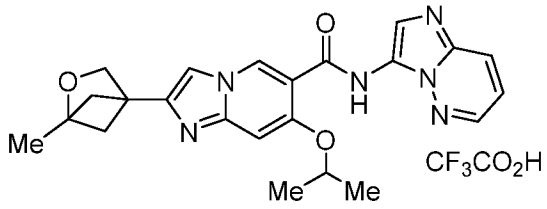
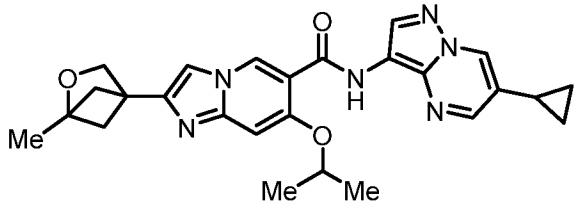
	ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO$_2$H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128)R-NH$_2$: 5-фтор-2-метоксипиридин-3-амин. преп-ВЭЖХ-D	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,54 (с, 3H), 1,68 (д, 6H), 1,92-2,05 (м, 2H), 2,20 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 5,74-5,90 (м, 1H), 7,79-7,97 (м, 2H), 8,71 (д, 1H), 9,62 (с, 1H)
307	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO$_2$H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). R-NH$_2$: пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин. SiO2; (3:1 EtOAc/EtOH)/Гептан	19,30 мг, выход 28,26% ЖХМС m/z = 434,0 [M+H]$^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d$_4$) δ: 1,52 (с, 3H), 1,68 (д, 6H), 1,87-1,94 (м, 2H), 2,11-2,19 (м, 2H), 4,03 (с, 2H), 5,76 (квин, 1H), 7,04 (дд, 1H), 7,66 (с, 1H), 8,55 (дд, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,88 (дд, 1H), 9,42 (с, 1H)
308	7-Изопропокси-N-(6-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод	11,90 мг, выход 13,1% ЖХМС m/z = 464,0 [M+H]$^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d$_6$) δ: 1,43 (с, 3H), 1,56 (д, 6H), 1,77 (дд, 2H), 2,01 (дд, 2H), 3,88 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 5,50-5,67 (м, 1H), 6,59 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,89 (д, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,91 (с, 1H).

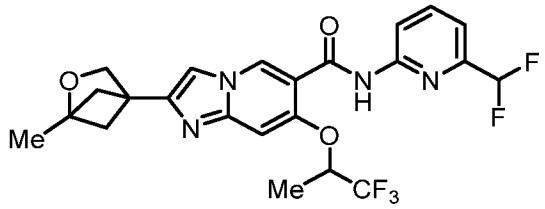
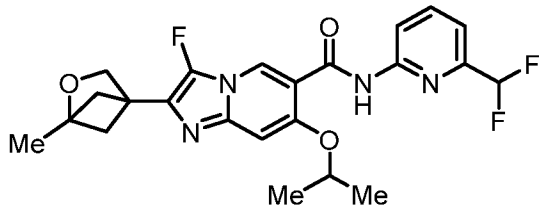
	получения 128). R-NH_2: 6-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин (Метод получения X) преп-ВЭЖХ-D	
309	N-(5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2 оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). R-NH_2: 5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин (Метод получения X) преп-ВЭЖХ-D	8,80 мг, выход 9,33% ЖХМС m/z = 483,9 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,60 (с, 3H), 1,75 (с, 6H), 2,05 (с, 2H), 2,30 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 5,90 (т, 1H), 7,40 (т, 1H), 8,10-8,50 (шир. с), 8,60 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 10,35 (с, 1H).
310	N-(6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1,3,3-триметил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1,3,3-триметил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 332) . R-NH_2: 6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина гидрохлорид (Метод получения X). преп-ВЭЖХ-D	4,10 мг, выход 5,91% ЖХМС m/z = 480,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,22-1,40 (м, 9H), 1,55 (д, 6H), 1,87 (шир. д, 2H), 2,18 (дд, 2H), 5,57 (спт, 1H), 7,73 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,82 (д, 1H), 9,44 (с, 1H), 9,54 (дд, 1H), 10,37 (с, 1H).
311	7-Изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-(1,3,3-триметил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат	0,9 мг, выход 1,06% ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,26-1,37 (м, 9H), 1,55 (д, 6H), 1,88 (шир. д, 2H), 2,18 (дд, 2H), 2,34 (с, 3H), 5,57 (квин, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,66 (с, 1H),

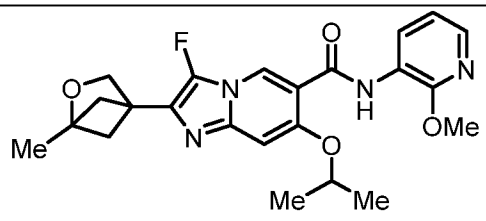
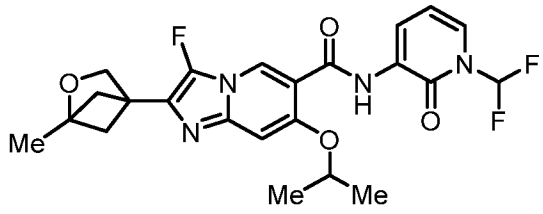
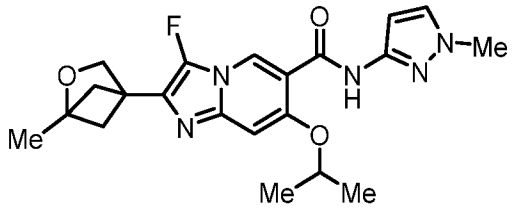
	 .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1,3,3-триметил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 332) . RNH_2: 6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин. преп-ВЭЖХ-D	8,89-9,01 (м, 1H), 9,44 (с, 1H), 10,33 (с, 1H).
312	7-Циклопропокси-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ $R\text{-}NH_2$: 7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 333). $R\text{-}NH_2$: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин. преп-ВЭЖХ-D	6,90 мг, выход 15,7% ЖХМС m/z = 442,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 0,99-1,14 (м, 4H), 1,54 (с, 3H), 2,01 (дд, 2H), 2,23 (дд, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,72 (шир. с, 1H), 6,51-6,83 (м, 1H), 7,43-7,55 (м, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,05 (т, 1H), 8,42 (шир. с, 1H), 9,48 (с, 1H).
313	N-(1-(цианометил)-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) $R\text{-}NH_2$: 2-(3-аминопиразол-1-ил)ацетонитрил преп-ВЭЖХ-F	22,70 мг, выход 42,7% ЖХМС m/z = 421,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,40-1,44 (м, 9H), 1,76 (дд, 2H), 1,99 (шир. д, 2H), 3,88 (с, 2H), 4,88 (спт, 1H), 5,44 (с, 2H), 6,72 (д, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,72-7,85 (м, 2H), 8,98 (с, 1H), 10,57 (шир. с, 1H).

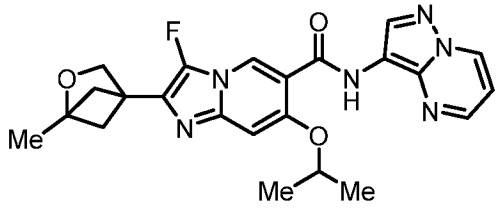
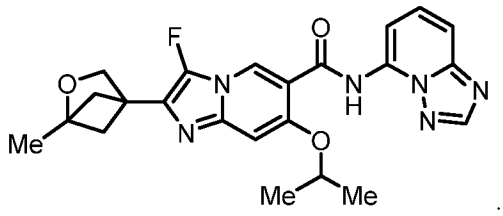
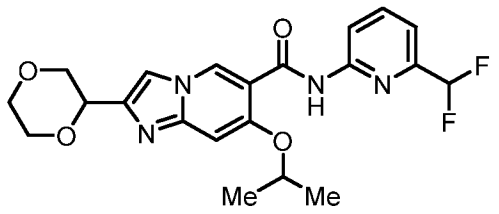
314	7-Изопропокси-N-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) RNH_2: 1-(3-метоксипропил)пиразол-3-амин преп-ВЭЖХ-F	24,4 мг, выход 42,55% ЖХМС m/z = 454,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,41 (д, 6H), 1,44 (с, 3H), 1,78 (шир. с, 2H), 1,95-2,03 (м, 2H), 3,28-3,31 (м, 5H), 3,90 (с, 2H), 4,08 (т, 2H), 4,92 (шир. с, 1H), 6,59 (д, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,84 (шир. с, 1H), 9,02 (с, 1H), 10,51 (шир. с, 1H).
315	N-(1-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) R-NH_2: 1-циклопентил-1H-пиразол-3-амин преп-ВЭЖХ-D	15,5 мг, выход 21,75% ЖХМС m/z = 450,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,41 (д, 6H), 1,45 (с, 3H), 1,58-1,68 (м, 2H), 1,73-1,80 (м, 2H), 1,83-1,87 (м, 2H), 1,87-1,94 (м, 2H), 2,01-2,09 (м, 2H), 2,12 (шир. д, 2H), 3,93 (с, 2H), 4,63 (квин, 1H), 4,98 (дт, 1H), 6,58 (д, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,98 (шир. с, 1H), 9,05 (с, 1H), 10,74 (шир. с, 1H).
316	7-Изопропокси-N-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-	20,9 мг, выход 32,38% ЖХМС m/z = 397,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,40 (д, 6H), 1,45 (с, 3H), 1,81-1,87 (м, 2H), 2,12 (шир. д, 2H), 3,93 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,97 (спт, 1H), 7,17-7,25 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 11,04 (шир. с, 1H).

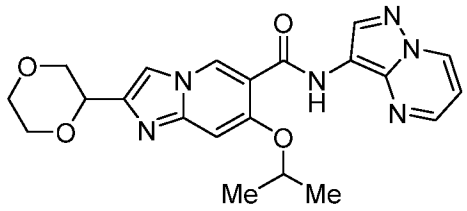
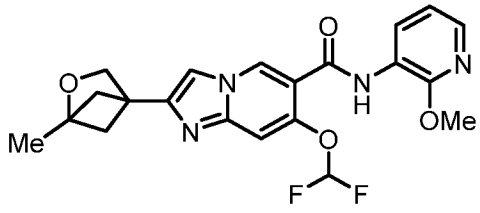
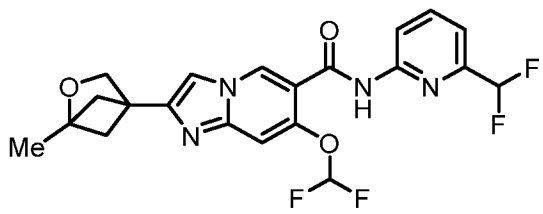
	a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) R-NH_2: 2-метилтриазол-4-амин преп-ВЭЖХ-D	
317	7-Изопропокси-N-(изоксазол-5-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) R-NH_2: изоксазол-5-амин. преп-ВЭЖХ-D	11,5 мг, выход 18,3% ЖХМС m/z = 383,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,37 (д, 6H), 1,43 (с, 3H), 1,72-1,80 (м, 2H), 2,00 (дд, 2H), 3,88 (с, 2H), 4,81 (спт, 1H), 6,39 (шир. с, 1H), 7,03-7,13 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,94 (с, 1H), 11,57 (шир. с, 1H).
318	7-Изопропокси-N-(2-метил-2H-индазол-7-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) R-NH_2: 2-метилимидазол-7-амин преп-ВЭЖХ-F	40,8 мг, 72,4% Выход ЖХМС м/z = 446,2 $[M+H]+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,64 (д, 6H), 1,79 (шир. с, 2H), 2,02 (шир. с, 2H), 3,90 (с, 2H), 4,22 (с, 3H), 5,13 (шир. с, 1H), 7,01-7,11 (м, 1H), 7,28 (шир. с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,89 (шир. с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,41 (с, 1H), 9,28 (шир. с, 1H), 10,80 (шир. с, 1H).
319	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1,5-нафтиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-	10,8 мг, выход 19,26% ЖХМС m/z = 444,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,62 (д, 6H), 1,79 (шир. д, 2H), 2,03 (шир. с, 2H), 3,91 (с, 2H), 5,09-5,27 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,93-7,96 (м, 1H), 8,50 (дд, 1H), 8,74 (д, 1H), 8,98 (д, 1H), 9,02-9,05 (м, 1H), 9,36 (шир. с, 1H), 12,01 (с, 1H).

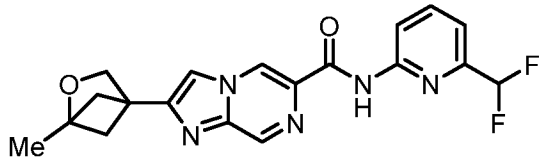
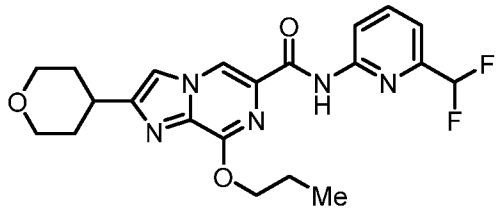
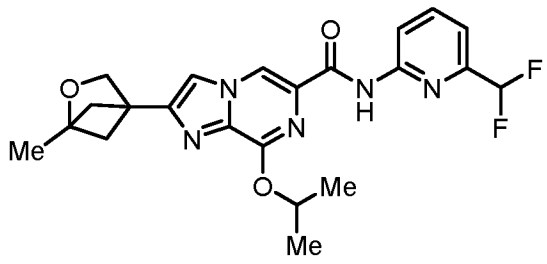
	a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) R-NH_2: 1,5-нафтиридин-4-амин преп-ВЭЖХ-F	
320	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1,6-нафтиридин-8-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) R-NH_2: 1,6-нафтиридин-8-амин преп-ВЭЖХ-F	25,3 мг, выход 45,12% ЖХМС m/z = 444,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,45 (с, 3H), 1,62 (д, 6H), 1,80 (шир. д, 2H), 2,05 (шир. д, 2H), 3,91 (с, 2H), 5,18 (шир. с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,94 (шир. с, 1H), 8,70 (дд, 1H), 9,14-9,27 (м, 2H), 9,38 (шир. с, 1H), 9,93 (с, 1H), 11,68 (с, 1H)
321	N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида 2,2,2-трифторацетат  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) RNH_2: имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин Преп-ВЭЖХ-D	47,40 мг, выход 27,44% ЖХМС m/z = 433,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d6*) δ: 1,46 (с, 3H), 1,58 (д, 6H), 1,83 - 1,90 (м, 2H), 2,13 (шир. с, 2H), 3,95 (с, 2H), 5,18 - 5,26 (м, 1H), 7,24 - 7,33 (м, 1H), 7,36 (с, 2H), 8,08 - 8,12 (м, 1H), 8,21 (дд, 1H), 8,66 (дд, 1H), 9,41 (с, 1H), 10,98 (с, 1H)
322	N-(6-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид 	15,2 мг, выход 25,44% ЖХМС m/z = 473,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,87-0,95 (м, 2H), 0,97-1,05 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,54 (д, 6H), 1,80 (шир. с, 2H), 2,00-2,10 (м, 3H), 3,91 (с, 2H), 5,01-5,15 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,93 (шир. с,

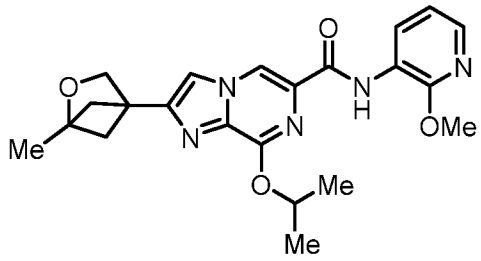
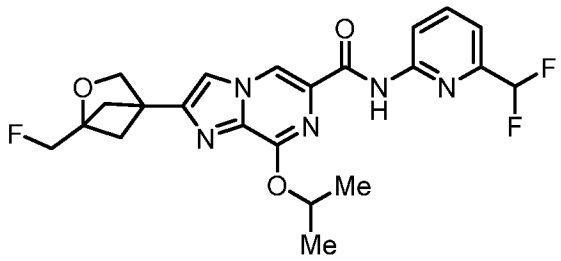
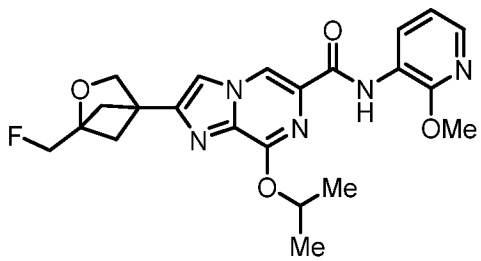
	RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 78) $R\text{-}NH_2$: 6-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин. преп-ВЭЖХ-F	1H), 8,43-8,93 (м, 2H), 9,24 (шир. с, 1H), 10,49 (с, 1H).
323	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 318) $R\text{-}NH_2$: 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-F	60 мг, выход 44,8% ЖХМС m/z = 497,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,56 (с, 3H), 1,77 (д, 3H), 2,00 (дд, 2H), 2,12 (шир. д, 2H), 4,09 (с, 2H), 4,90-5,09 (м, 1H), 6,32-6,72 (м, 1H), 7,21 (шир. с, 1H), 7,41-7,54 (м, 2H), 7,92 (т, 1H), 8,43-8,51 (м, 1H), 9,09 (с, 1H), 9,43 (шир. с, 1H), 10,05 (с, 1H).
324	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 3-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 319) $R\text{-}NH_2$: 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-D	6,10 мг, выход 11,83% ЖХМС m/z = 461,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,57 (с, 3H), 1,65 (д, 6H), 2,05 (дд, 2H), 2,25-2,34 (м, 2H), 4,17 (с, 2H), 5,04-5,15 (м, 1H), 6,36-6,68 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,68 (шир. с, 1H), 7,95 (т, 1H), 8,42 (д, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,46 (с, 1H).
325	3-Фтор-7-изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат	9,10 мг, выход 9,95% ЖХМС m/z = 441,2 $[M+H]+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,49 (д, 6H), 1,81 (дд, 2H), 2,09 (дд, 2H), 3,95 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 5,00-5,10 (м, 1H),

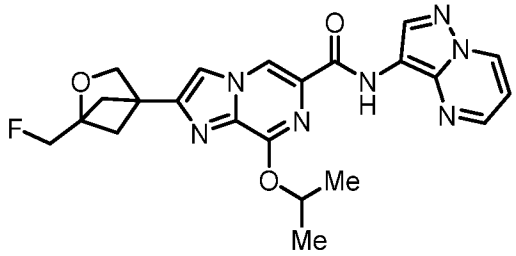
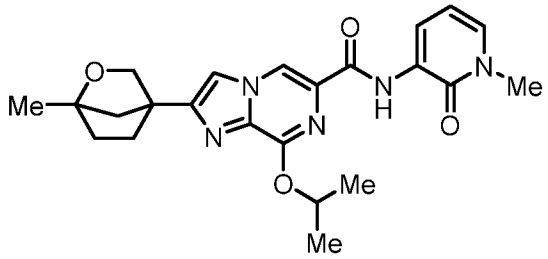
	 .ТФУ RCO_2H: 3-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 319) $R\text{-}NH_2$: 2-метоксипиридин-3-амин преп-ВЭЖХ-D	7,08 (дд, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,93 (шир. д, 1H), 7,95 (дд, 1H) 8,70-8,73 (м, 1H), 8,76 (с, 1H), 10,26 (с, 1H).
326	N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 3-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 319) $R\text{-}NH_2$: 3-амино-1-(дифторметил)пиридин-2(1H)-он. SiO2; (3:1 EtOAc/EtOH)/Гептан	84,6 мг, выход 91,0% ЖХМС m/z = 477,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,56 (с, 3H), 1,62 (д, 6H), 1,96-2,03 (м, 2H), 2,18 (шир. с, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,84 (спт, 1H), 6,43 (т, 1H), 6,89-7,01 (м, 1H), 7,23-7,27 (м, 1H), 7,61-7,98 (м, 1H), 8,63 (дд, 1H), 8,85 (с, 1H), 10,77 (с, 1H).
327	3-Фтор-7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 3-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 319) $R\text{-}NH_2$: 1-метилпиразол-3-амин преп-ВЭЖХ-D	ЖХМС m/z = 414,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,55-1,63 (м, 9H), 2,06 (дд, 2H), 2,27-2,37 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 4,18 (с, 2H), 5,04 (спт, 1H), 6,87 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,62 (с, 1H), 8,94-9,04 (м, 1H), 8,97-9,02 (м, 1H), 10,19 (с, 1H).

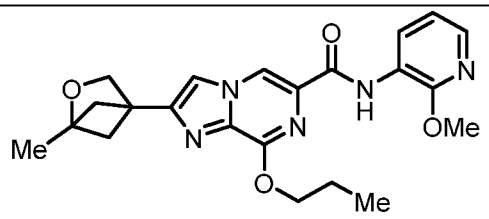
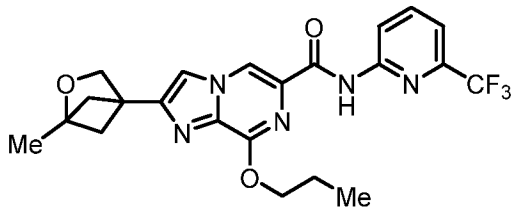
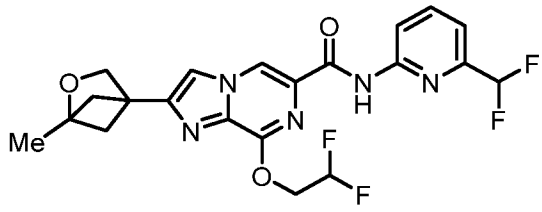
328	3-Фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 3-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 319) R-NH_2: пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин SiO2; (3:1 EtOAc/EtOH)/Гептан	63,7 мг, выход 72,44% ЖХМС m/z = 451,2 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,56 (с, 3Н), 1,68 (д, 6Н), 1,97-2,03 (м, 2Н), 2,17-2,24 (м, 2Н), 4,15 (с, 2Н), 4,90 (спт, 1Н), 6,84 (дд, 1Н), 7,00 (шир. с, 1Н), 8,39-8,47 (м, 1Н), 8,61-8,68 (м, 1Н), 8,97 (д, 2Н), 10,55 (с, 1Н).
329	N-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил)-3-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 3-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 319) R-NH_2: [1,2,4]триазо[1,5-a]пиридин-5-амин преп-ВЭЖХ-D	5,30 мг, выход 7,15% ЖХМС m/z = 451,2 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: 1,45 (с, 3Н), 1,60 (д, 6Н), 1,81 (дд, 2Н), 2,09 (дд, 2Н), 3,95 (с, 2Н), 5,13 (спт, 1Н), 7,31 (д, 1Н), 7,63-7,68 (м, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 8,07 (д, 1Н), 8,60 -8,73 (м, 1Н), 8,84 (с, 1Н), 11,54 (с, 1Н).
330	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1,4-диоксан-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(1,4-диоксан-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 349) R-NH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амина	15,1 мг, выход 29,7% ЖХМС m/z = 433,2 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,43 (дд, 6Н), 3,51-3,62 (м, 2Н), 3,72-3,81 (м, 2Н), 3,84-3,89 (м, 1Н), 3,99 (дд, 1Н), 4,70 (дд, 1Н), 4,94 (спт, 1Н), 6,73-7,00 (м, 1Н), 7,15 (с, 1Н), 7,47 (д, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 8,08 (т, 1Н), 8,36 (шир. д, 1Н), 9,15 (с, 1Н), 10,87 (с, 1Н).

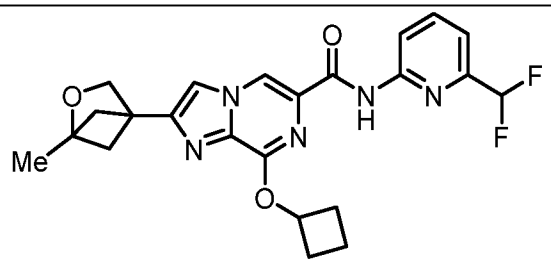
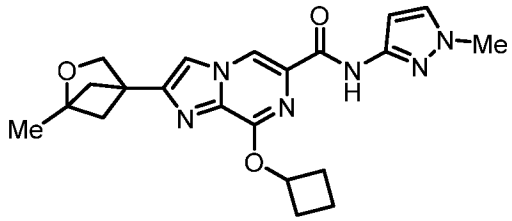
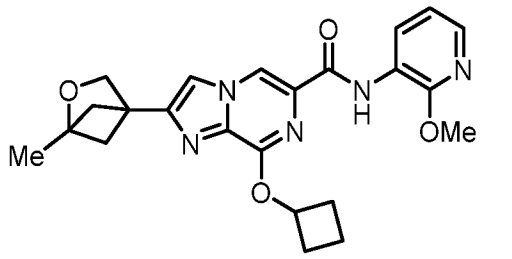
	гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-F	
331	2-(1,4-Диоксан-2-ил)-7-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(1,4-диоксан-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 349) $R\text{-}NH_2$: пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин преп-ВЭЖХ-F	11,50 мг, 23,16% Выход ЖХМС m/z = 432,2 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ: 1,54 (дд, 6H), 3,48-3,64 (м, 2H), 3,71-3,81 (м, 2H), 3,83-3,91 (м, 1H), 4,00 (дд, 1H), 4,72 (дд, 1H), 5,05 (квин, 1H), 7,07 (дд, 1H), 7,17-7,27 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,52-8,58 (м, 1H), 8,76 (с, 1H), 9,07-9,13 (м, 1H), 9,27 (с, 1H), 10,51 (с, 1H).
332	7-(Дифторметокси)-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-(дифторметокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 317) $R\text{-}NH_2$: 2-метоксипиридин-3-амин преп-ВЭЖХ-D	61 мг, выход 51,9% ЖХМС m/z = 431,2 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,81 (дд, 2H), 2,03-2,09 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 7,07 (дд, 1H), 7,38-7,69 (м, 2H), 7,97 (дд, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,52 (шир. д, 1H), 9,20 (с, 1H), 9,91 (с, 1H).
333	7-(Дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-(дифторметокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 317)	39,9 мг, выход 32,75% ЖХМС m/z = 451,1 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,80 (дд, 2H), 2,02-2,07 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 6,82-7,22 (м, 2H), 7,32-7,40 (м, 1H), 7,46-7,55 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,09 (т, 1H), 8,34 (шир. д, 1H), 9,03 (с, 1H), 11,30 (с, 1H).

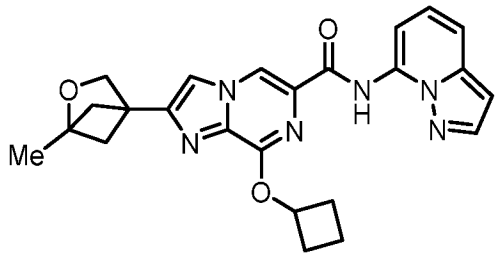
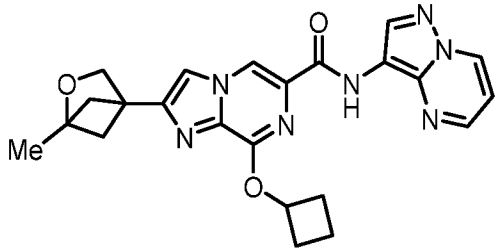
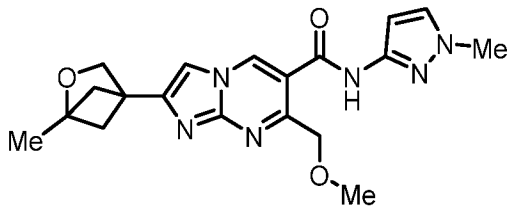
	R-NH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-D	
334	N-(6-(Дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 350). R-NH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-F	11,5 мг, выход 14,07% ЖХМС m/z = 386,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,45 (с, 3H), 1,81-1,90 (м, 2H), 2,04-2,16 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 6,77-7,08 (м, 1H), 7,52 (д, 1H), 8,13 (т, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 9,09-9,46 (м, 1H), 10,41 (с, 1H).
335	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-пропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-пропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 367). R-NH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-F	21,80 мг, выход 30,55% ЖХМС m/z = 432,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,08 (т, 3H), 1,64-1,80 (м, 2H), 1,87-1,98 (м, 4H), 2,97-3,05 (м, 1H), 3,40-3,52 (м, 2H), 3,95 (дт, 2H), 4,61 (т, 2H), 6,82-7,10 (м, 1H), 7,52 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,12 (т, 1H), 8,41 (д, 1H), 9,03 (с, 1H), 10,17 (с, 1H).
336	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 305) R-NH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-F	22,5 мг, выход 12,4% ЖХМС m/z = 443,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,48 (д, 6H), 1,77-1,85 (м, 2H), 2,00-2,11 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 5,74 (спт, 1H), 6,81-7,07 (м, 1H), 7,53 (д, 1H), 8,09-8,16 (м, 2H), 8,40 (д, 1H), 9,00-9,03 (м, 1H), 10,17 (с, 1H).

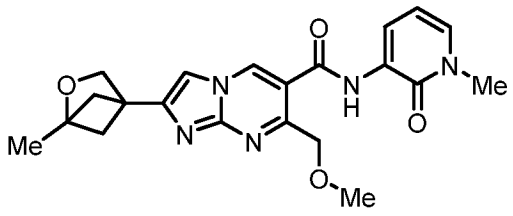
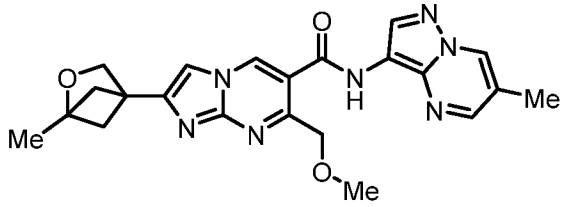
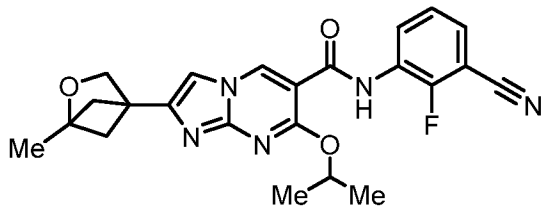
337	8-Изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 305) $R\text{-}NH_2$: 2-метоксипиридин-3-амин преп-ВЭЖХ-F	9,40 мг, выход 17,31% ЖХМС m/z = 424,3 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ: 1,44 (с, 3Н), 1,54 (д, 6Н), 1,77-1,85 (м, 2Н), 2,01-2,09 (м, 2Н), 3,92 (с, 2Н), 4,03 (с, 3Н), 5,55 (спт, 1Н), 6,96-7,21 (м, 1Н), 7,94 (дд, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 8,63 (дд, 1Н), 8,95 (с, 1Н), 10,15 (с, 1Н).
338	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 338) $R\text{-}NH_2$: 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-F	5,20 мг, выход 8,79% ЖХМС m/z = 462,1 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,49 (д, 6Н), 1,91 (дд, 2Н), 2,18-2,25 (м, 2Н), 4,01 (с, 2Н), 4,62-4,78 (м, 2Н), 5,71-5,82 (м, 1Н), 6,83-7,08 (м, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 8,03-8,16 (м, 1Н), 8,17 (с, 1Н) 8,40 (д, 1Н), 9,03 (с, 1Н), 10,18 (с, 1Н).
339	2-(1-(Фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-	5,0 мг, выход 8,83% ЖХМС m/z = 442,2 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: 1,55 (д, 6Н), 1,91 (дд, 2Н), 2,19-2,24 (м, 2Н), 4,01 (с, 2Н), 4,04 (с, 3Н), 4,65-4,80 (м, 2Н), 5,51-5,59 (м, 1Н), 7,06-7,11 (м, 1Н), 7,95 (дд, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 8,63 (дд, 1Н), 8,96 (с, 1Н) 10,15 (с, 1Н)

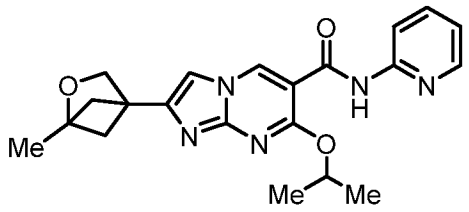
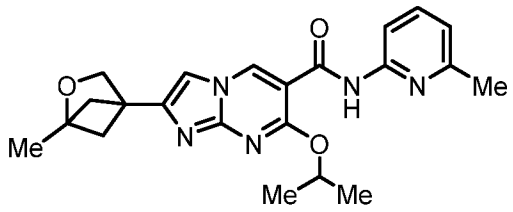
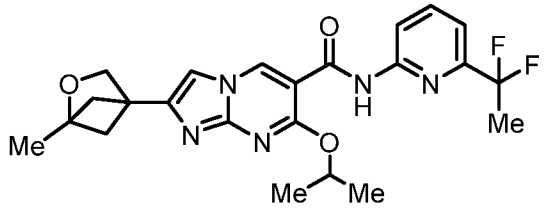
	изопропоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 338) R-NH_2: 2-метоксипиридин-3-амин преп-ВЭЖХ-F	
340	2-(1-(Фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 338) R-NH_2: пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин преп-ВЭЖХ-F	15,70 мг, выход 27,1% ЖХМС m/z = 452,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: 1,48 (д, 6H), 1,86-1,96 (м, 2H), 2,21 (дд, 2H), 4,01 (с, 2H), 4,63-4,80 (м, 2H), 5,79-5,90 (м, 1H), 7,09 (дд, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,54-8,62 (м, 2H), 8,93 (с, 1H), 9,06-9,17 (м, 1H), 9,97 (с, 1H)
341	8-Изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 353) R-NH_2: 3-амино-1-метилпиридин-2-он преп-ВЭЖХ-F	10,8 мг, выход 60,54% ЖХМС m/z = 438,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,40 (с, 3H), 1,54 (д, 6H), 1,71-1,82 (м, 2H), 1,86-1,92 (м, 1H), 1,95-2,00 (м, 1H), 2,01-2,15 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,92 (д, 1H), 4,05 (дд, 1H), 5,61-5,72 (м, 1H), 6,22 (т, 1H), 6,98 (дд, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,46-8,56 (м, 2H), 10,50 (с, 1H)
342	N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-пропоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид	12,20 мг, выход 18,29% ЖХМС m/z = 424,4 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ : 1,08 (т, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,81 (дд, 2H), 1,91-2,01 (м, 2H), 2,06 (дд, 2H), 3,93 (с, 2H), 4,03 (с, 3H), 4,59 (т, 2H), 7,09 (дд, 1H), 7,95

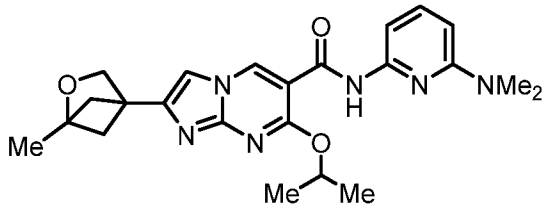
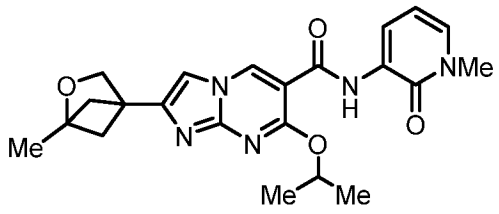
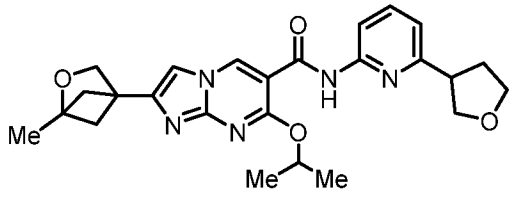
	 RCO_2H: 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-пропоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 337) R-NH_2: 2-метоксипиридин-3-амин преп-ВЭЖХ-F	(дд, 1H), 8,11-8,15 (м, 1H), 8,62 (дд, 1H), 8,97 (с, 1H), 10,12 (с, 1H)
343	2-(1-Метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-пропокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-8-пропоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 337). R-NH_2: 6-(трифторметил)пиридин-2-амин преп-ВЭЖХ-F	22,4 мг, выход 51,4% ЖХМС m/z = 462,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,07 (т, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,77-1,84 (м, 2H), 1,89-1,97 (м, 2H), 2,07 (дд, 2H), 3,93 (с, 2H), 4,62 (т, 2H), 7,73 (д, 1H), 8,11-8,15 (м, 1H), 8,21 (т, 1H), 8,51 (д, 1H), 9,04 (с, 1H), 10,30 (с, 1H)
344	8-(2,2-Дифторэтокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-(2,2-дифторэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 336) R-NH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-F	35,3 мг, выход 25,7% ЖХМС m/z = 466,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,82 (дд, 2H), 2,08 (дд, 2H), 3,94 (с, 2H), 5,07 (тд, 2H), 6,50-6,74 (м, 1H), 6,83-7,11 (м, 1H), 7,53 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,51 (с, 1H)
345	8-Циклобутокси-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид	6,40 мг, выход 5,44% ЖХМС m/z = 456,4 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,76-1,86 (м, 3H), 1,89-1,98 (м, 1H), 2,03-2,09 (м,

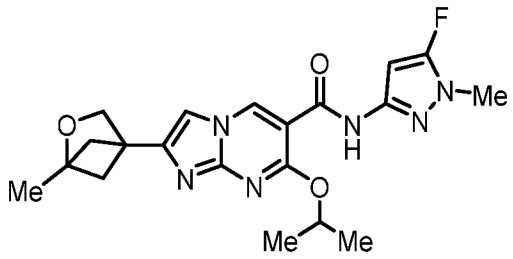
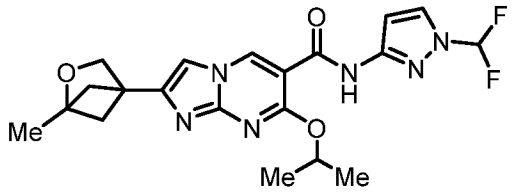
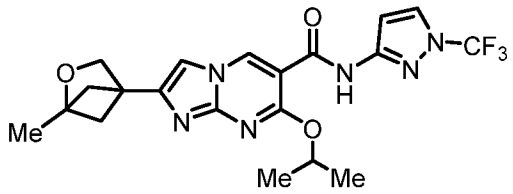
	 RCO_2H: 8-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 339). R-NH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-F	2H), 2,27-2,40 (м, 2H), 2,57-2,64 (м, 2H), 3,93 (с, 2H), 5,48-5,56 (м, 1H), 6,83-7,09 (м, 1H), 7,53 (д, 1H), 8,07-8,16 (м, 2H), 8,39 (д, 1H), 9,03 (с, 1H), 10,13 (с, 1H).
346	8-Циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 339). R-NH_2: 1-метилпиразол-3-амин преп-ВЭЖХ-F	20,30 мг, выход 27,28% ЖХМС m/z = 409,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,72-1,84 (м, 3H), 1,84-1,94 (м, 1H), 2,02-2,09 (м, 2H), 2,20-2,32 (м, 2H), 2,53-2,57 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,92 (с, 2H), 5,60-5,71 (м, 1H), 6,60 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 10,04 (с, 1H)
347	8-Циклобутокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 339). R-NH_2: 2-метоксипиридин-3-амин преп-ВЭЖХ-F	6,90 мг, выход 6,14% ЖХМС m/z = 436,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,77-1,90 (м, 3H), 1,89-2,01 (м, 1H), 2,02-2,11 (м, 2H), 2,29-2,39 (м, 2H), 2,65-2,70 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 5,32-5,46 (м, 1H), 7,09 (дд, 1H), 7,94 (дд, 1H), 8,10-8,16 (м, 1H), 8,67 (дд, 1H), 8,97 (с, 1H), 10,11 (с, 1H)
348	8-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-	2,80 мг, выход 3,46% ЖХМС m/z = 445,0 $[M+H]^+$

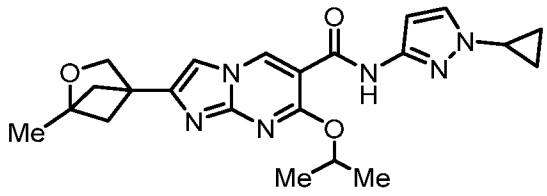
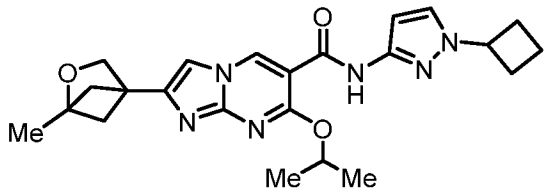
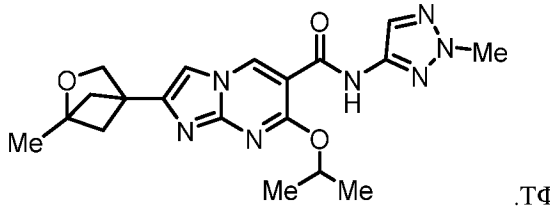
	карбоксамид  RCO_2H: 8-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 339). $R\text{-}NH_2$: пиразоло[1,5-а]пиридин-7амин преп-ВЭЖХ-F	^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,45 (с, 3Н), 1,78-1,85 (м, 2Н), 1,86-1,99 (м, 2Н), 2,04-2,10 (м, 2Н), 2,29-2,38 (м, 2Н), 2,81-2,92 (м, 2Н), 3,94 (с, 2Н), 5,45-5,56 (м, 1Н), 6,76 (д, 1Н), 7,38 (дд, 1Н), 7,47-7,59 (м, 1Н), 7,74-7,84 (м, 1Н), 8,08-8,23 (м, 2Н), 9,08 (с, 1Н), 11,65 (с, 1Н)
349	8-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 339). $R\text{-}NH_2$: пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин. преп-ВЭЖХ-F	20 мг, выход 24,64% ЖХМС m/z = 446,3 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,45 (с, 3Н), 1,73-1,86 (м, 3Н), 1,88-1,98 (м, 1Н), 2,03-2,11 (м, 2Н), 2,23-2,38 (м, 2Н), 2,62-2,71 (м, 2Н), 3,93 (с, 2Н), 5,53-5,62 (м, 1Н), 7,09 (дд, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 8,56-8,67 (м, 2Н), 8,94 (с, 1Н), 9,09-9,18 (м, 1Н), 9,93 (с, 1Н)
350	7-(Метоксиметил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-(метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 331). $R\text{-}NH_2$: 1-метилпиразол-3-амин преп-ВЭЖХ-F	3,40 мг, выход 10,37% ЖХМС m/z = 383,2 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,45 (с, 3Н), 1,78-1,86 (м, 2Н), 2,07 (дд, 2Н), 3,26 (с, 3Н) 3,78 (с, 3Н), 3,93 (с, 2Н), 4,69 (с, 2Н), 6,58 (д, 1Н), 7,63 (д, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 9,18 (с, 1Н), 9,17-9,17 (м, 1Н), 11,02 (с, 1 Н)
351	7-(Метоксиметил)-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-	8,90 мг, выход 25,36% ЖХМС m/z = 410,2 $[M+H]^+$

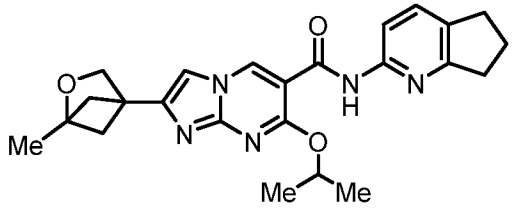
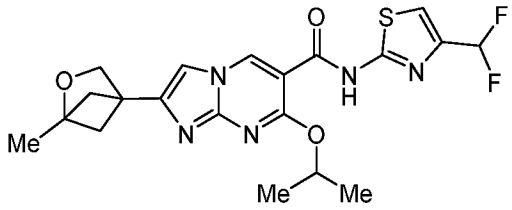
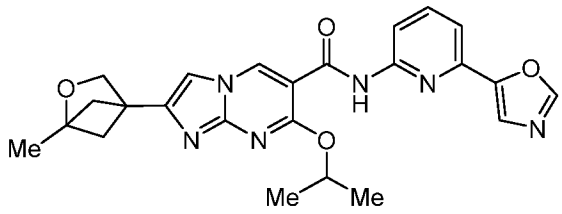
	оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-(метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 331) . R-NH_2: 3-амино-1-метилпиридин-2-он Преп-ВЭЖХ-F	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,45 (с, 4H), 1,78-1,86 (м, 2H), 2,04-2,11 (м, 2H), 3,30 (с, 3H) 3,49-3,59 (м, 2H), 3,93 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 6,33 (т, 1H), 7,51 (дд, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,99 (с, 1H)
352	7-(Метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-(метоксиметил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 331). R-NH_2: 6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин. преп-ВЭЖХ-F	8,0 мг, выход 21,53% ЖХМС m/z = 434,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,45 (с, 3H), 1,79-1,86 (м, 2H), 2,07 (дд, 2H), 2,31-2,38 (м, 3H), 3,31 (с, 3H) 3,94 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,55-8,63 (м, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,91-8,98 (м, 1H), 9,27 (с, 1H), 10,82 (с, 1H)
353	N-(3-циано-2-фторфенил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). R-NH_2: 3-амино-2-фторбензонитрил преп-ВЭЖХ-D	3,10 мг, выход 4,50% ЖХМС m/z = 436,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,50 (д, 6H), 1,80 (дд, 2H), 2,06 (шир. д, 2H), 3,91 (с, 2H), 5,52 (спт, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,72-7,78 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,57 (шир. с, 1H), 9,49 (с, 1H), 10,27 (с, 1H)

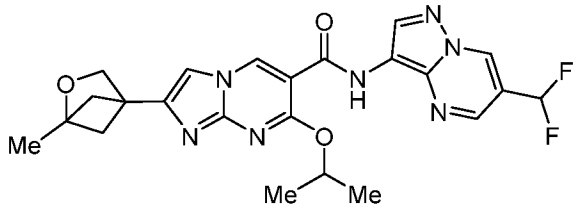
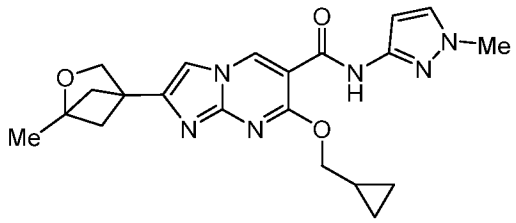
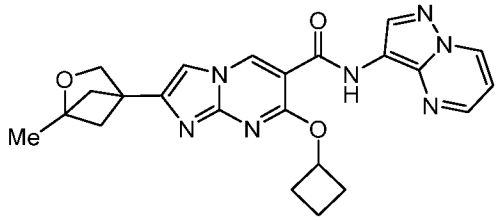
354	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). R-NH_2: пиридин-2-амин преп-ВЭЖХ-F	14,3 мг, выход 28,8% ЖХМС m/z = 394,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,43 (с, 3H), 1,47 (д, 6H), 1,72-1,79 (м, 2H), 1,96-2,03 (м, 2H), 3,88 (с, 2H), 5,41-5,52 (м, 1H), 7,17-7,23 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,84-7,92 (м, 1H), 8,23 (шир. д, 1H), 8,39 (шир. д, 1H), 9,39 (с, 1H), 10,46 (с, 1H)
355	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). R-NH_2: 6-метилпиридин-2-амин преп-ВЭЖХ-F	3,5 мг, выход 3,4% ЖХМС m/z = 408,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,43 (с, 3H), 1,47 (шир. д, 6H), 1,71-1,82 (м, 2H), 1,95-2,07 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 5,36-5,56 (м, 1H), 7,01-7,12 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,76 (т, 1H), 8,02 (шир. д, 1H), 9,36 (с, 1H), 10,47 (с, 1H)
356	N-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). R-NH_2: 6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-амин. преп-ВЭЖХ-D	36,9 мг, выход 51,2% ЖХМС m/z = 458,2 $[M+H]^+$
357	N-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-	4,10 мг, выход 5,94% ЖХМС m/z = 437,3 $[M+H]^+$

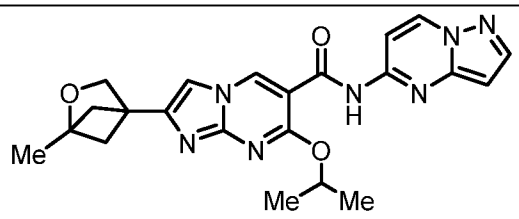
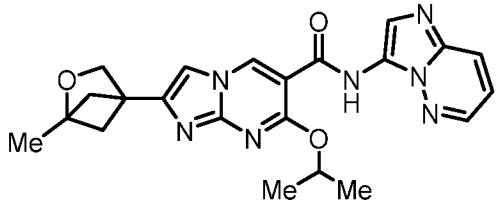
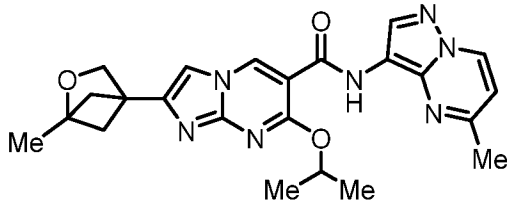
	ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). R-NH_2: N2,N2-диметилпиридин-2,6-диамин. преп-ВЭЖХ-D	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,42-1,46 (м, 3H), 1,53 (шир. д, 6H), 1,79-1,83 (м, 2H), 2,02-2,10 (м, 2H), 2,94-3,10 (м, 4H), 3,48 (шир. д, 2H), 3,91 (с, 2H), 5,45-5,57 (м, 1H), 6,46 (шир. д, 1H), 7,37-7,45 (м, 1H), 7,58 (т,1H), 7,82 (с, 1H), 9,50 (шир. с, 1H), 10,19 (шир. с, 1H)
358	7-Изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). R-NH_2: 3-амино-1-метилпиридин-2-он преп-ВЭЖХ-D	6,10 мг, выход 5,71% ЖХМС m/z = 424,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,56 (д, 6H), 1,73-1,81 (м, 2H), 1,98-2,08 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,89 (с,2H), 5,62 (спт, 1H), 6,35 (т, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,76-7,99 (м, 1H), 8,45 (дд, 1H), 9,53 (с, 1H), 10,69 (с, 1H)
359	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). R-NH_2: 6-тетрагидрофуран-3-илпиридин-2-амин. преп-ВЭЖХ-D	9,20 мг, выход 12,6% ЖХМС m/z = 464,3 $[M+H]^+$ ЯМР не доступен

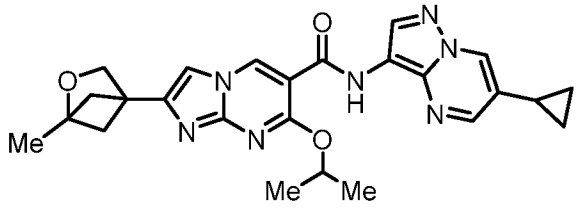
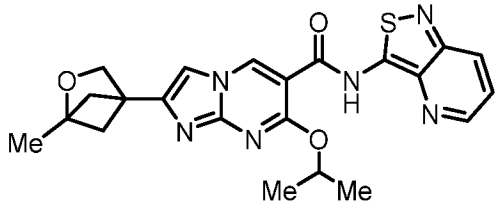
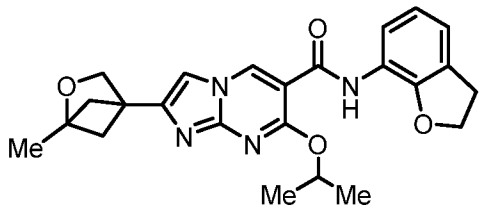
360	N-(5-фтор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). R-NH_2: 5-фтор-1-метилпиразол-3-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-F	30,2 мг, выход 36,6% ЖХМС m/z = 415,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,55 (с, 3H), 1,59 (д, 6H), 1,96 (дд, 2H), 2,12 (шир. д, 2H), 3,70 (д, 3H), 4,08 (с, 2H), 5,79 (спт, 1H), 6,36 (д, 1H), 9,19 (с, 1H), 9,99 (с, 1H)
361	N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). R-NH_2: 1-(дифторметил)пиразол-3-амин. преп-ВЭЖХ-F	72,1 мг, выход 44,1% ЖХМС m/z = 433,6 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,42-1,45 (м, 9H), 1,75 (дд, 2H), 1,94-2,03 (м, 2H), 3,87 (с, 2H), 5,35-5,44 (м, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,60-7,88 (м, 2H), 8,20 (д, 1H), 9,26 (с, 1H), 10,70 (шир. с, 1H)
362	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). R-NH_2: 1-(трифторметил)пиразол-3-амин. преп-ВЭЖХ-F	73,3 мг, выход 43,0% ЖХМС m/z = 451,5 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м. ч. 1,38-1,46 (м, 9H), 1,75 (дд, 2H), 1,98-2,04 (м, 2H), 3,87 (с, 2H), 5,38 (спт, 1H), 7,01 (шир. с, 1H), 7,64 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 9,25 (с, 1H), 10,91 (шир. с, 1H)
363	N-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-	7,50 мг, выход 9,4% ЖХМС m/z = 423,3 $[M+H]^+$

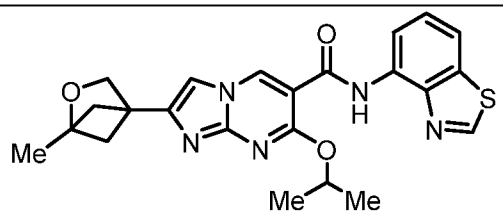
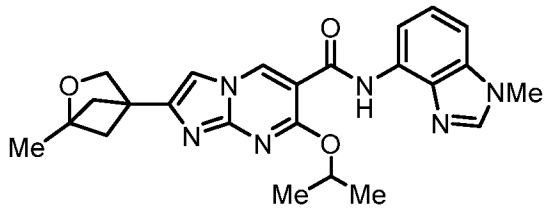
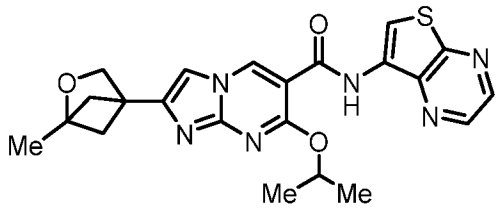
	ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). R-NH_2: 1-циклопропилпиразол-3-амин преп-ВЭЖХ-D	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,91-1,04 (м, 4H), 1,44 (д, 6H), 1,46 (с, 3H), 1,77-1,85 (м, 2H), 2,04-2,12 (м, 2H), 3,67 (тт, 1H), 3,91 (с, 2H), 5,37-5,47 (м, 1H), 6,58 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,80 (шир. с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,57 (шир. с, 1H)
364	N-(1-циклобутил-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). R-NH_2: 1-циклобутилпиразол-3-амин преп-ВЭЖХ-D	5,0 мг, выход 6,1% ЖХМС m/z = 437,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (д, 6H), 1,46 (д, 3H), 1,73-1,83 (м, 2H), 1,79-1,83 (м, 2H), 2,07-2,12 (м, 2H), 2,33-2,40 (м, 2H), 2,40-2,47 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 4,78 (квин, 1H), 5,42 (спт, 1H), 6,60 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,70 (шир. с, 1H)
365	7-Изопропокси-N-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). R-NH_2: 2-метилтриазол-4-амин	47,4 мг, выход 49,0% ЖХМС m/z = 398,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,39-1,48 (м, 9H), 1,75 (дд, 2H), 2,00 (дд, 2H), 3,88 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 5,41 (спт, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 10,68 (с, 1H)

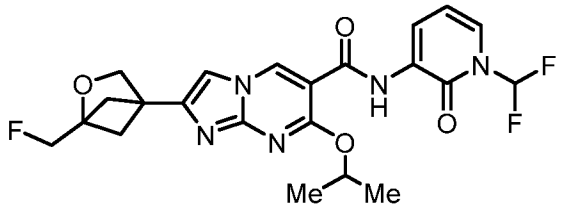
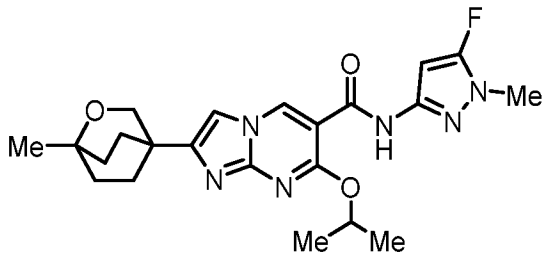
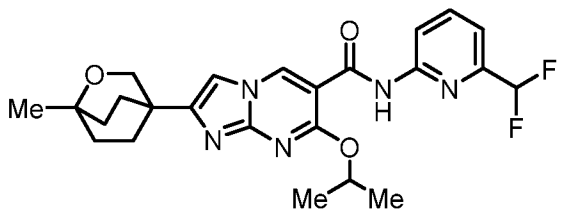
	преп-ВЭЖХ-D	
366	N-(6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). R-NH_2: 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2-амин. преп-ВЭЖХ-D	19,2 мг, выход 22,2% ЖХМС m/z = 434,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,42-1,50 (м, 9H), 1,76-1,82 (м, 2H), 2,03-2,10 (м, 4H), 2,86-2,90 (м, 4H), 3,85-3,92 (м, 2H), 5,42-5,51 (м, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,77 (шир. с, 1H), 7,99 (шир. д, 1H), 9,39 (с, 1H), 10,50 (шир. с, 1H)
367	N-(4-(дифторметил)тиазол-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: R-NH_2: 4-(дифторметил)-1,3-тиазол-2-амин. преп-ВЭЖХ-J	10,2 мг, выход 14,4% в виде белого твердого вещества ЖХМС m/z = 450,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500МГц, MeOH-d_4) δ: 1,50 (с, 3H), 1,59 (д, 6H), 1,80-1,90 (м, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 5,70-5,80 (м, 1H), 6,60-6,90 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 9,38 (с, 1H)
368	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-(оксазол-5-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: RNH_2: 6-(оксазол-5-ил)пиридин-2-амина трифторацетат (Метод получения X). преп-ВЭЖХ-J	31,1 мг, выход 42,8% в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком ЖХМС m/z = 461,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500МГц, MeOH-d_4) δ: 1,50 (с, 3H), 1,65 (д, 6H), 1,84-1,90 (м, 2H), 2,09-2,14 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 5,60-5,70 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,61-7,64 (м, 2H), 7,94 (т, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,34 (с, 1H), 9,38 (с, 1H)
369	N-(6-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид	15,6 мг, выход 20,5% в виде желтого твердого вещества ЖХМС m/z = 484,1 $[M+H]^+$

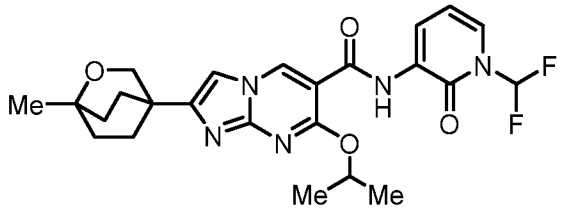
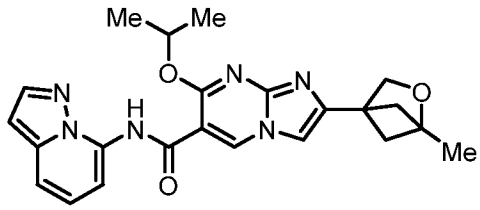
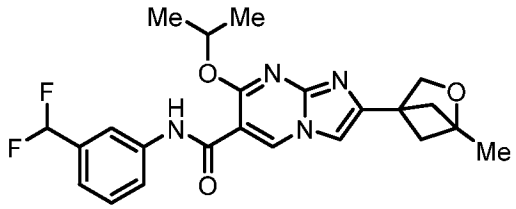
	 RCO_2H: R-NH_2: 6-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин (Метод получения X) преп-ВЭЖХ-J	^{1}H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$) δ: 1,54 (с, 3H), 1,65 (д, 6H), 1,80-1,90 (м, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H), 4,09 (с, 2H), 5,80-5,90 (м, 1H), 6,80-7,00 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 10,49 (с, 1H)
370	7-(Циклопропилметокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-(циклопропилметокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 314). RNH_2: 1-метил-1H-пиразол-3-амин преп-ВЭЖХ-J	35,5 мг, выход 50,9% в виде белого твердого вещества ЖХМС /z = 460,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOH-d_4) δ: 0,50-0,57 (м, 2H), 0,70-0,82 (м, 2H), 1,48 (с, 3H), 1,52-1,60 (м, 1H), 1,80-1,90 (м, 2H), 2,06-2,13 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 3,99 (с, 2H), 4,55 (д, 2H), 7,64 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 9,38 (с, 1H)
371	7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 313). RNH_2: пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин. преп-ВЭЖХ-J	43,1 мг, 63,7% в виде зеленого твердого вещества ЖХМС m/z = 446,1 $[M+H]^+$ ^{1}НЯМР (500МГц, $CDCl_3$) δ: 1,54 (с, 3H), 1,77-1,87 (м, 1H), 1,96 (дд, 2H), 1,99-2,06 (м, 1H), 2,08-2,13 (м, 2H), 2,49-2,59 (м, 2H), 2,69-2,78 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 5,65 (к, 1H), 6,85 (дд, 1H), 7,30 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,64 (дд, 1H), 8,93 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 10,44 (с, 1H)
372	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид	22,10 мг, выход 27% ЖХМС m/z = 434,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,43-1,50 (м, 9H), 1,73-1,81 (м, 2H), 1,97-2,05 (м, 2H), 3,86-3,92

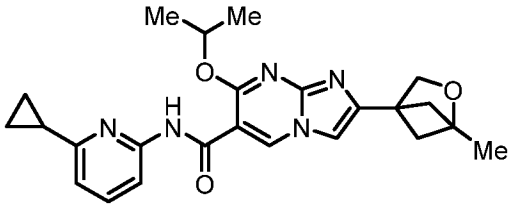
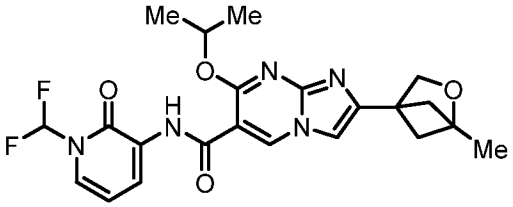
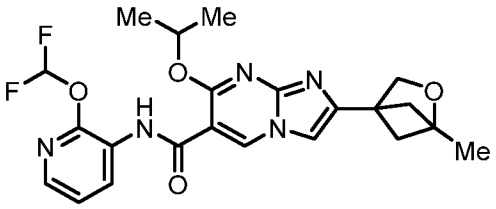
	 RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин. преп-ВЭЖХ-F	(м, 2H), 5,38-5,48 (м, 1H), 6,50 (д, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 9,13 (д, 1H), 9,38 (с, 1H), 10,84 (с, 1H)
373	N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин. преп-ВЭЖХ-F	75 мг, выход 54,9% ЖХМС m/z = 434,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,56 (с, 3H), 1,68 (д, 6H), 1,95-2,03 (м, 2H), 2,09-2,15 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 5,92 (спт, 1H), 7,06 (дд, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,96-8,06 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 9,28 (с, 1H), 11,03 (с,1H)
374	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(5-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: 5-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин. преп-ВЭЖХ-F	11,5 мг, 10,2% ЖХМС m/z = 448,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,60 (д, 6H), 1,77 (дд, 2H), 1,95-2,05 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 3,89 (с, 2H), 5,58 (спт, 1H), 6,95-6,98 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,64-8,69 (м, 1H), 8,96 (д, 1H), 9,48 (с, 1H), 10,31 (с, 1H)
375	N-(6-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид	5,5 мг, выход 9,2% ЖХМС m/z = 474,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,86-0,95 (м, 2H), 0,97-1,06 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,56 (д, 6H),

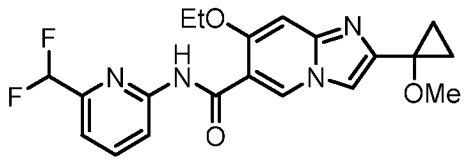
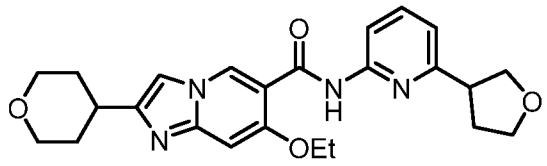
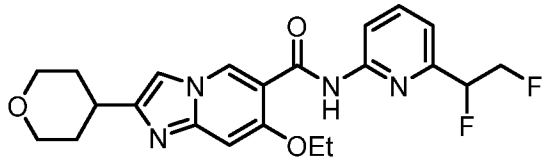
	 RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: 6-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина дигидрохлорид преп-ВЭЖХ-F	1,76 (дд, 2H), 2,01 (дд, 2H), 2,02-2,10 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 5,55 (спт, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,44-8,91 (м, 2H), 9,45 (с, 1H) 10,31 (с, 1H)
376	7-Изопропокси-N-(изотиазоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: изотиазоло[4,3-b]пиридин-3-амин. преп-ВЭЖХ-F	2,2 мг, выход 1,94% ЖХМС m/z = 451,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,60 (д, 6H), 1,78 (дд, 2H), 1,99-2,05 (м, 2H), 3,90 (с, 2H), 5,56-5,61 (м, 1H), 7,51-7,61 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 8,14 (дд, 1H), 8,74 (дд, 1H), 9,60 (с, 1H)
377	N-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: 2,3-дигидробензофуран-7-амин преп-ВЭЖХ-D	5,3 мг, выход 6,1% ЖХМС m/z = 435,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,52 (д, 6H), 1,76-1,86 (м, 2H), 2,01-2,11 (м, 2H), 3,29 (т, 1H), 3,48 (шир. д, 1H), 3,90 (с, 2H), 4,69 (т, 2H), 5,53-5,66 (м, 1H), 6,88 (т, 1H), 7,01-7,09 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,09 (д, 1H), 9,53 (с, 1H), 9,94 (с, 1H)
378	N-(бензо[d]тиазол-4-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид	3,4 мг, выход 6% ЖХМС m/z = 450,3 $[M+H]^+$

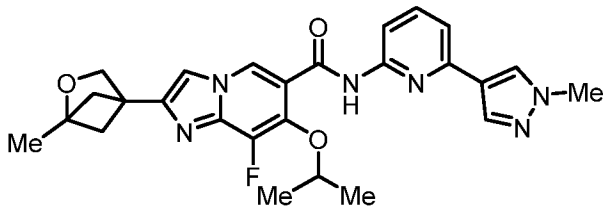
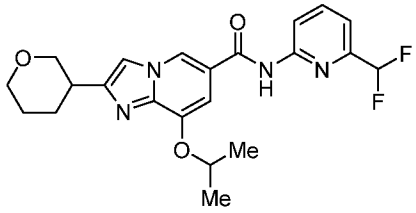
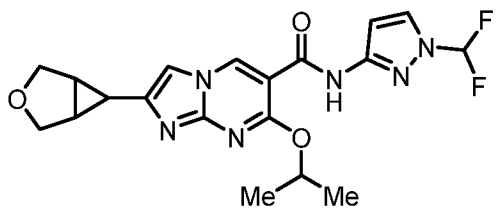
	 RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: 1,3-бензотиазол-4-амин преп-ВЭЖХ-F	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,62 (д, 6H), 1,77 (дд, 2H), 1,98-2,06 (м, 2H), 3,89 (с, 2H), 5,71 (спт, 1H), 7,54 (т, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,89-8,00 (м, 1H), 8,61 (д, 1H), 9,50 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 11,23 (с, 1H)
379	7-Изопропокси-N-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: 1-метилбензимидазол-4-амин преп-ВЭЖХ-D	48,6 мг, выход 45,9% ЖХМС m/z = 447,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,64 (д, 6H), 1,74-1,82 (м, 2H), 2,02 (дд, 2H), 3,89 (д, 5 H), 5,69 (спт, 1H), 7,26-7,33 (м, 1H), 7,35-7,40 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 8,27 (т, 2H), 9,55 (с, 1H), 10,86 (с, 1H)
380	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(тиено[2,3-b]пиразин-7-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: тиено[2,3-b]пиразин-7-амин преп-ВЭЖХ-D	10,9 мг, выход 10,2% ЖХМС m/z = 451,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,62 (д, 6H), 1,78 (дд, 2H), 2,00-2,06 (м, 2H), 3,90 (с, 2H), 5,65 (спт, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,51-8,65 (м, 1H), 8,77-8,92 (м, 2H), 9,58 (с, 1H), 11,00 (с, 1H)
381	N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-	51,6 мг, выход 48,3% ЖХМС m/z = 478,2 $[M+H]^+$

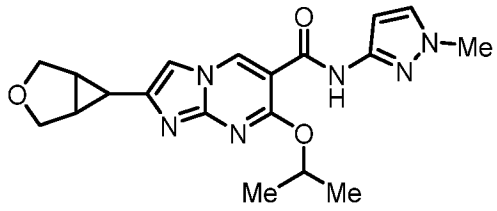
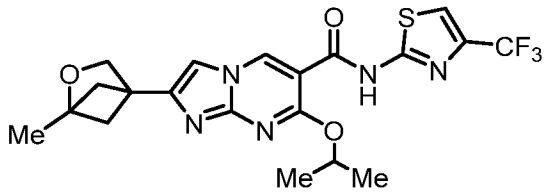
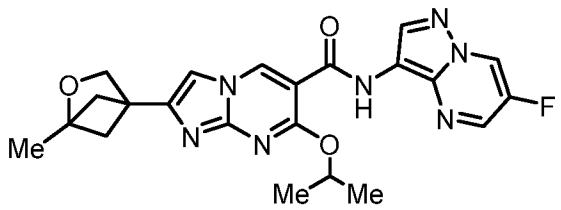
	ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 311) RNH_2: 3-амино-1-(дифторметил)пиридин-2-он. преп-ВЭЖХ-F	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,54 (д, 6H), 1,83-1,90 (м, 2H), 2,10-2,21 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 4,65-4,77 (м, 2H), 5,57-5,67 (м, 1H), 6,57 (т, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,87-8,18 (м, 1H), 8,54 (дд, 1H), 9,52 (с, 1H), 10,63 (с, 1H)
382	N-(5-фтор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 359). RNH_2: 5-фтор-1-метилпиразол-3-амин. преп-ВЭЖХ-F	26,6 мг, выход 21% ЖХМС m/z = 443,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,19 (с, 3H), 1,58 (д, 6H), 1,71-1,81 (м, 2H), 1,94-2,07 (м, 4H), 2,17-2,30 (м, 2H) 3,70 (с, 3H), 4,13 (с, 2H), 5,74-5,89 (м, 1H), 6,36 (д, 1H), 7,17 (с, 1H), 9,17 (д, 1H), 10,00 (с, 1H)
383	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 359). RNH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорид. преп-ВЭЖХ-F	47,8 мг, выход 35,3% ЖХМС m/z = 472,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,19 (с, 3H), 1,61 (д, 6H), 1,72-1,81 (м, 2H), 1,93-2,05 (м, 4H), 2,19-2,30 (м, 2H) 4,13 (с, 2H), 5,81 (септ., 1H), 6,37-6,72 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,91 (т, 1H), 8,45 (дд, 1H), 9,20 (с, 1H), 10,56 (с, 1H)
384	N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-	66,40 мг, выход 47,52% ЖХМС m/z = 488,2 $[M+H]^+$

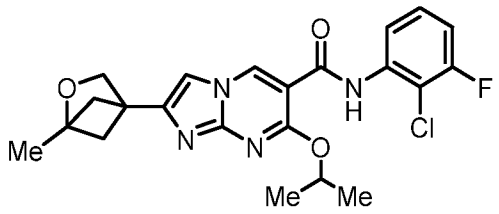
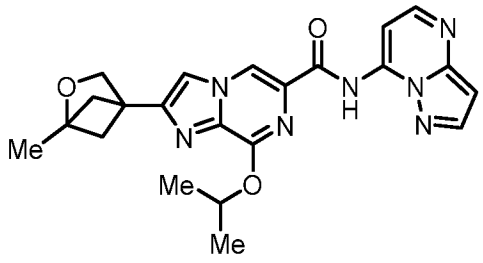
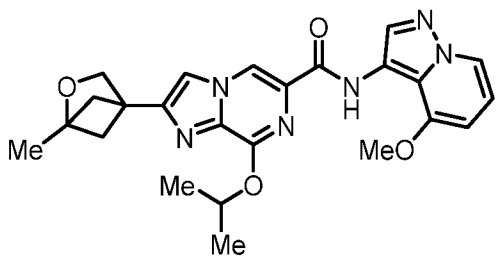
	оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 359). RNH_2: 3-амино-1-(дифторметил)пиридин-2-он. преп-ВЭЖХ-F	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,10 (с, 3H), 1,51 (д, 6H), 1,62-1,72 (м, 2H), 1,84-1,96 (м, 4H), 2,08-2,19 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 5,80 (спт, 1H), 6,32 (т, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,17 (дд, 1H), 7,52-7,91 (м, 1H), 8,51 (дд, 1H), 9,06 (с, 1H), 10,70 (с, 1H)
385	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: пиразоло[1,5-а]пиридин-7-амин преп-ВЭЖХ-F	2,1 мг, 3% ЖХМС m/z = 443,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,64 (д, 6H), 1,76-1,84 (м, 2H), 2,03 (дд, 2H), 3,90 (с, 2H), 5,75 (квин, 1H), 6,76 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,86 (д, 1H) 8,17 (д, 1H), 9,63 (с, 1H), 11,71 (с, 1H).
386	N-(3-(дифторметил)фенил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: 3-(дифторметил)анилин преп-ВЭЖХ-F	44,8 мг, 54% ЖХМС м/z = 443,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,39-1,51 (м, 10H), 1,80 (дд, 2H), 2,06 (шир. д, 2H), 3,91 (с, 2H), 5,34-5,48 (м, 1H), 6,91-7,25 (м, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,75 (шир. д, 2H), 8,03 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,40 (шир. с, 1H).

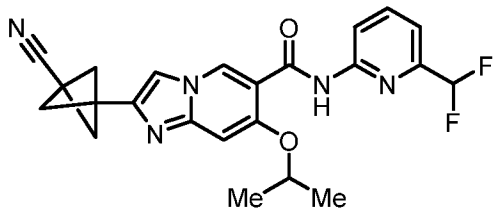
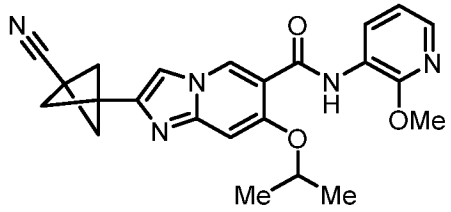
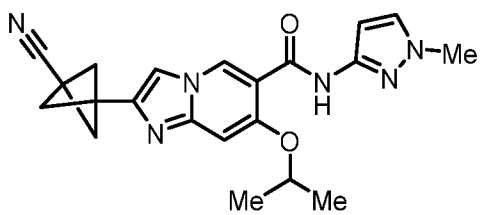
387	N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: 6-Циклопропилпиридин-2-амин преп-ВЭЖХ-F	4,0 мг, 5% ЖХМС м/z = 434 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,86-1,01 (м, 4H), 1,44 (с, 3H), 1,51 (шир. д, 5H), 1,79 (дд, 2H), 1,96-2,17 (м, 3H), 5,40-5,59 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,65-7,79 (м, 1H), 7,94 (шир. д, 1H), 9,46 (с, 1H), 10,41 (шир. с, 1H).
388	N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: 3-амино-1-(дифторметил) пиридин-2-он. преп-ВЭЖХ-F	43 мг, 60% ЖХМС m/z = 460 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,54 (д, 6H), 1,77 (дд, 2H), 2,01 (дд, 2H), 3,88 (с, 2H), 5,62 (т, 1H), 6,57 (т, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,86-8,23 (м, 1H), 8,53 (дд, 1H), 9,52 (с, 1H), 10,62 (с, 1H).
389	N-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: 2-(дифторметокси)пиридин-3-амин. преп-ВЭЖХ-F	16,2 мг, 22% ЖХМС m/z = 460 $[M+H]^+$ ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,44 (с, 3H), 1,51 (д, 6H), 1,76 (дд, 2H), 2,01 (дд, 2H), 3,88 (с, 2H), 5,57-5,77 (м, 1H), 7,37 (дд, 1H), 7,61-8,28 (м, 1H), 7,99-8,12 (м, 1H), 8,83 (дд, 1H), 9,51 (с, 1H), 9,99 (с, 1H).

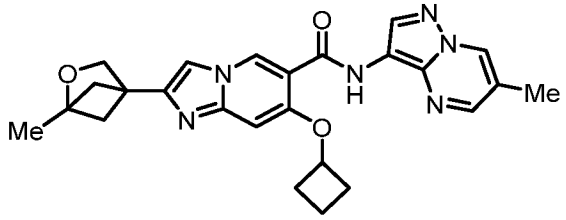
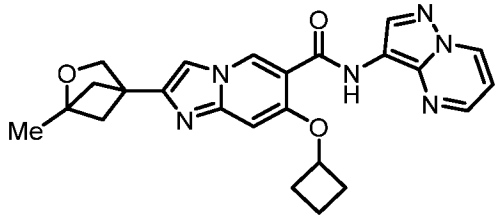
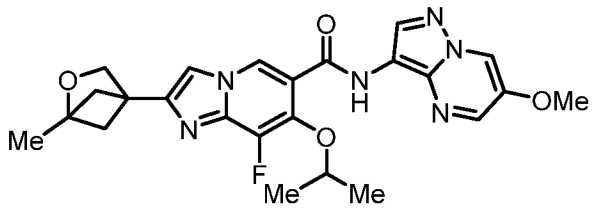
390	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-этокси-2-(1-метоксициклопропил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид гидрохлорид  .HCl RCO_2H: 7-этокси-2-(1-метоксициклопропил) имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 301). RNH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин Преп-ВЭЖХ-A, 20-40%.	30 мг, выход 5,1% в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 403,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOH-d_4) δ: 1,16-1,18 (м, 2H), 1,22-1,24 (м, 2H), 1,64 (т, 3H), 3,41 (с, 3H), 4,34-4,39 (м, 2H), 6,47-6,75 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,97 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 9,10 (с, 1H)
391	7-Этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(6-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида гидрохлорид  .HCl RCO_2H: 7-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 360) RNH_2: 6-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-амин Преп-ВЭЖХ-D, 22-42%.	6 мг, выход 7%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС м/z = 437,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500МГц, MeOH-d_4) δ: 1,50-1,60 (м, 3H), 1,70-1,80 (м, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H), 2,20-2,25 (м, 1H), 2,60-2,70 (м, 1H), 3,10-3,20 (м, 1H), 3,60-3,65 (м, 2H), 3,85-3,90 (м, 1H), 3,95-4,00 (м, 1H), 4,00-4,20 (м, 4H), 4,20-4,25 (м, 1H), 4,50 (к, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,80-7,85 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,20-8,30 (м, 1H), 9,23 (с, 1H)
392	N-(6-(1,2-дифторэтил)пиридин-2-ил)-7-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида гидрохлорид  .HCl RCO_2H: 7-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 360) RNH_2: 6-(1,2-дифторэтил)пиридин-2-амин (Метод получения X) Преп-ВЭЖХ-D, 22-42%.	21 мг, выход 13%, в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС м/z = 431,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500МГц, MeOH-d_4) δ: 1,60-1,70 (м, 3H), 1,80-1,90 (м, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H), 3,10-3,20 (м, 1H), 3,60-3,70 (м, 2H), 4,00-4,10 (м, 2H), 4,40-4,50 (м, 2H), 4,70-4,80 (м, 2H), 5,60-5,80 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,35-7,40 (м, 1H), 7,90-8,00 (м, 2H), 8,30-8,40 (м, 1H), 9,22 (с, 1H)
393	8-Фтор-7-изопропокси-N-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-	35,1 мг, 48%

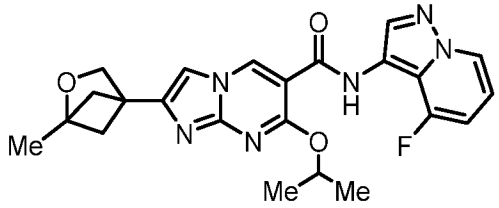
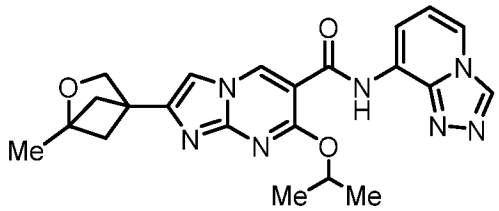
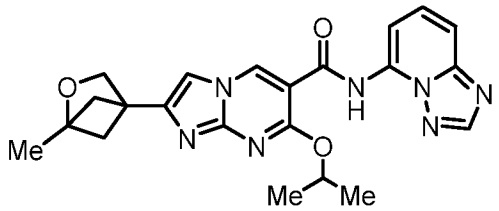
	оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 127) RNH_2: 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (Метод получения X) преп-ВЭЖХ-K, 42-72%	ЖХМС m/z = 491,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500МГц, MeOH-d_4) δ: 1,51 (с, 3H), 1,56 (д, 6H), 1,80-1,90 (м, 2H), 2,10-2,20 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 4,04 (с, 2H), 4,94-5,00 (м, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,79 (т, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,99 (с, H), 8,08-8,12 (м, 2H), 8,99 (с, 1H),
394	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 303). RNH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин Преп-ВЭЖХ-K, 47-68%	10 мг, 7,1% ЖХМС м/z = 431,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,38 (д, 6H), 1,65-1,68 (м, 2H), 1,78-1,79 (м, 1H), 2,06-2,07 (м, 1H), 2,93-2,96 (м, 1H), 3,41-3,46 (м, 2H), 3,84-3,87 (м, 1H), 4,00-4,03 (м, 1H), 4,98-5,03 (м, 1H), 7,07-6,80 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,04-8,08 (м, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,91 (д, 1H), 11,12 (с, 1H)
395	2-(3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 362).	12,3 мг, 17,7% ЖХМС m/z = 419,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,57 (с, 6H), 1,94 (т, 1H), 2,26 (с, 2H), 3,84 (д, 2H), 4,02 (д, 2H), 5,75-5,81 (м, 1H), 6,95-7,23 (м, 2H), 7,77 (д, 1H), 9,15 (с, 1H), 10,02 (с, 1H)

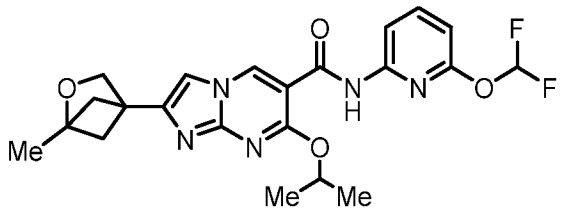
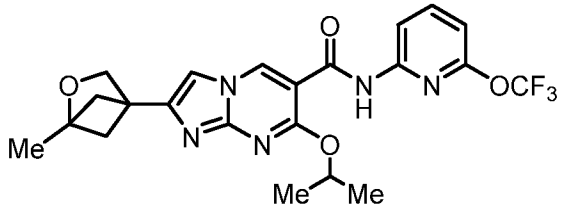
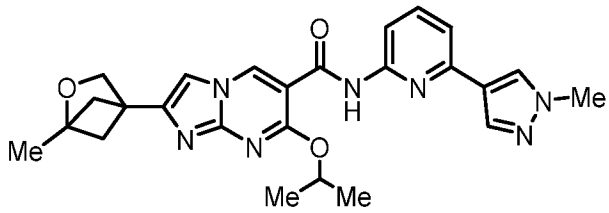
	RNH_2: 1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин Преп-ВЭЖХ-К, 32-62%	
396	2-(3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида формиат  .HCO_2H RCO_2H: 2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 362). RNH_2: 1-метил-1H-пиразол-3-амин преп-ВЭЖХ-С, 23-44%	15 мг, 23,8% ЖХМС m/z = 383,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,57 (д, 6H), 1,94 (с, 1H), 2,26 (с, 2H), 3,83-3,86 (м, 5H), 4,02 (д, 2H), 5,74-5,81 (м, 1H), 6,75 (д, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,30 (д, 1H), 9,14 (с, 1H), 10,08 (с, 1H)
397	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: 4-(трифторметил)тиазол-2-амин. Преп-ВЭЖХ-К, 42-72%	19,3 мг, 32,8% ЖХМС m/z = 468,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500МГц, MeOH-d_4) δ: 1,50 (с, 3H), 1,59 (д, 6H), 1,80-1,90 (м, 2H), 2,10-2,20 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 5,60-5,70 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 9,37 (с, 1H).
398	N-(6-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: 6-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин (Метод получения X)	13 мг, 24,7% ЖХМС m/z = 452,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500МГц, MeOH-d_4) δ : 1,50 (с, 3H), 1,65 (д, 6H), 1,80-1,90 (м, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 5,70-5,80 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 8,50-8,60 (м, 1H), 8,79 (с, 1H), 9,00-9,10 (м, 1H), 9,40 (с, 1H)

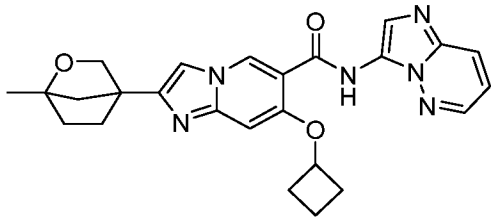
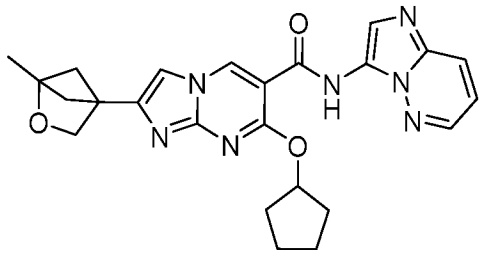
	Преп-ВЭЖХ-H, 45-72%	
399	N-(2-хлор-3-фторфенил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: 2-хлор-3-фторанилин Преп-ВЭЖХ-I, 49-69%	27,2 мг, 8,8% ЖХМС m/z = 445,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOH-d_4) δ: 1,50 (с, 3H), 1,58 (д, 6H), 1,80-1,90 (м, 2H), 2,10-2,20 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 5,80-5,90 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,30-7,40 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 9,42 (с, 1H)
400	8-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота в качестве исходной карбоновой кислоты (Метод получения 305) RNH_2: пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин Преп-ВЭЖХ-K, 35–65%	10,1 мг, выход 24,6%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 434,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,55 (с, 3H), 1,69 (д, 6H), 2,01-2,03 (м, 2H), 2,12-2,14 (м, 2H), 4,12 (с, 2H), 5,80-5,84 (м, 1H), 6,73 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,68 (с, 1H), 11,71 (с, 1H)
401	8-Изопропокси-N-(4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H: 8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-	22,8 мг, выход 52,1%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 463,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,54 (с, 3H), 1,63 (д, 6H), 2,02-2,02 (м, 2H), 2,11-2,13 (м, 2H), 4,04 (с, 3H), 4,12 (с, 2H), 5,77-5,83 (м, 1H), 6,38 (д, 1H), 6,64 (т, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 10,20 (с, 1H)

	а]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 305) RNH_2: 4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-амин (Метод получения X). Преп-ВЭЖХ-К, 36-66%	
402	2-(3-Цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 304) RNH_2: (6-дифторметил)пиридин-2-амин. Преп-ВЭЖХ-К, 43-73%	13,5 мг, выход 23,1% в виде желтого твердого вещества ЖХМС m/z = 438,2 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,57 (д, 6Н), 2,61 (с, 6Н), 4,95-5,00 (м, 1Н), 6,48-6,72 (м, 1Н), 6,96 (с, 1Н), 7,42 (д, 1Н), 7,67 (с,1Н), 7,95-7,99 (м, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 9,08 (с, 1Н).
403	2-(3-Цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 304) RNH_2: 2-метоксипиридин-3-амин Преп-ВЭЖХ-К, 40-70%	13,3 мг, выход 24% в виде коричневого твердого вещества ЖХМС m/z = 418,2 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,59 (д, 6Н), 2,62 (с, 6Н), 4,09 (с, 3Н), 5,08-5,02 (м, 1Н), 6,99-7,02 (м, 2Н), 7,70 (с,1Н), 7,91-7,89 (м, 1Н), 8,78-8,80 (м, 1Н), 9,15 (с, 1Н)
404	2-(3-Цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-изопропокси-N-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 304). RNH_2: 1-метилпиразол-3-амин Преп-ВЭЖХ-К, 29-59%	12,3 мг, выход 24% в виде белого твердого вещества ЖХМС m/z = 391,2 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,54 (д, 6Н), 2,60 (с, 6Н), 3,84 (с, 3Н), 4,92-4,97 (м, 1Н), 6,67 (с, 1Н), 6,96 (с,1Н), 7,51 (с, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 9,01 (с, 1Н)

405	7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 343) RNH_2: 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин. Преп-ВЭЖХ-К, 32-62%	20 мг, выход 28,7% в виде желтого твердого вещества ЖХМС m/z = 459,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,55 (с, 3H), 1,77-2,09 (м, 6H), 2,40 (с, 3H), 2,60-2,72 (м, 4H), 4,08 (с, 2H), 4,90-4,97 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,40-8,42 (м, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 10,52 (с, 1H)
406	7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 343) RNH_2: пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин Преп-ВЭЖХ-К, 27-57%	30,0 мг, выход 44,3% в виде желтого твердого вещества ЖХМС m/z = 445,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,54 (с, 3H), 1,77-2,09 (м, 6H), 2,60-2,72 (м, 4H), 4,08 (с, 2H), 4,92-4,96 (м, 1H), 6,82-6,86 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,96 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 10,54 (с, 1H)
407	8-Фтор-7-изопропокси-N-(6-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-циклобутокси-8-фтор-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-	17,1 мг, выход 22,8% в виде белого твердого вещества ЖХМС m/z = 481,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,55 (с, 3H), 1,58 (д, 6H), 10,52 (с, 1H), 1,96-2,00 (м, 2H), 2,12-2,14 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 4,10 (с, 2H), 5,03-5,10 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,92 (с, 1H)

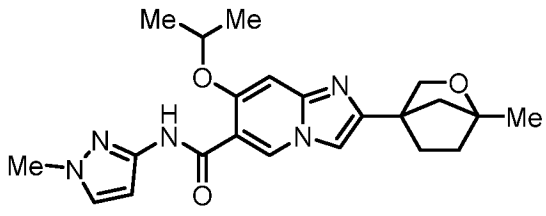
	а]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 321) RNH_2: 6-метоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин (Метод получения X). Преп-ВЭЖХ-K, 33–63%	
408	N-(4-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: 4-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-3-амин. Преп-ВЭЖХ-K, 32-62%	31,1 мг, выход 43,8% в виде белого твердого вещества ЖХМС m/z = 451,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,54 (с, 3H), 1,57 (д, 6H), 1,95-1,98 (м, 2H), 2,10-2,12 (м, 2H), 4,09 (с, 2H), 5,94-5,99 (м, 1H), 6,67-6,70 (м, 1H), 6,79-6,83 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,82 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 10,13 (с, 1H)
409	N-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-амин. преп-ВЭЖХ-J	12,0 мг, выход 18,5% в виде белого твердого вещества ЖХМС m/z = 434,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD-d_4) δ: 1,50 (с, 3H), 1,70 (д, 6H), 1,86-1,90 (м, 2H), 2,09-2,13 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 5,74-5,82 (м, 1H), 6,94 (т, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 9,20 (с, 1H), 9,40 (с, 1H)
410	N-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: [1,2,4]триазоло[1,5-	10 мг, 17% в виде белого твердого вещества ЖХМС m/z = 434,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,51 (с, 3H), 1,71 (д, 6H), 1,86-1,90 (м, 2H), 2,09-2,13 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 5,90-5,83 (м, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,72-7,76 (м, 1H), 8,12-8,15 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 9,48 (с, 1H)

	а]пиридин-5-амин. Преп-ВЭЖХ-J, 30-60%	
411	N-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: (6-дифторметокси)пиридин-2-амин. Преп-ВЭЖХ-K, 42-72%	17,3 мг, 29,9% в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком ЖХМС m/z = 460,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500МГц, MeOH-d_4): 1,50 (с, 3H), 1,60 (д, 6H), 1,86-1,90 (м, 2H), 2,09-2,13 (м, 2H), 4,01 (с, 1H), 5,63-5,69 (м, 1H), 6,76 (д, 1H), 7,30-7,60 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,90 (т, 1H), 8,10 (д, 1H), 9,37 (с, 1H)
412	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128). RNH_2: (6-трифторметокси)пиридин-2-амин. Преп-ВЭЖХ-K, 55–85%	31,1 мг, 43,8% в виде белого твердого вещества ЖХМС m/z = 478,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,54 (с, 3H), 1,59 (д, 6H), 10,55 (с, 1H), 1,95-1,97 (м, 2H), 2,09-2,11 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 5,74-5,80 (м, 1H), 6,77 (д, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,84 (т, 1H), 8,21 (д, 1H), 9,19 (с, 1H)
413	7-Изопропокси-N-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 128) . RNH_2: 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин. преп-ВЭЖХ-C	ЖХМС m/z = 474,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500МГц, MeOH-d_4) δ: 1,50 (с, 3H), 1,66 (шир. д, 6H), 1,87 (дд, 2H), 2,12 (дд, 2H), 3,96 (с, 3H), 4,01 (с, 2H), 5,83-5,59 (м, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,78 (т, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,05-8,15 (м, 2H), 9,38 (с, 1H)

649	7-циклобутокси-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H-C: 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота RNH_2: имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин	0,9 мг, выход 1,3%. ЖХМС m/z = 459,2 $[M+H]^+$
650	7-(циклопентилокси)-N-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота R-NH_2: имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин преп-ВЭЖХ-J	1,6 мг, 2,3% ЖХМС m/z = 460,2 $[M+H]^+$

** = реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч

Пример 414: 7-Изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



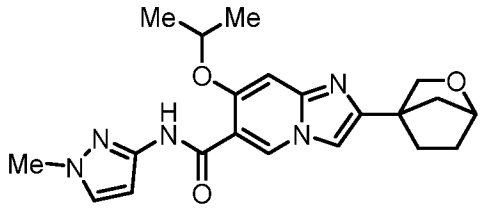
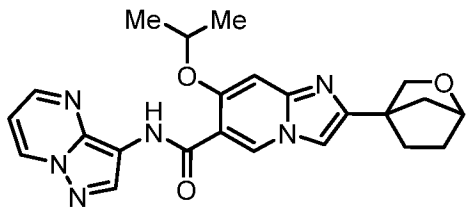
К 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоте (Метод получения 298). (88,8 мг, 0,199 ммоль, 2NaCl) и 1-метилпиразол-3-амину (42 мг, 0,432 ммоль) добавляли HATU (120 мг, 0,315 ммоль) и DIPEA (139 мг, 1,08 ммоль), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2,5 ч. Небольшая обработка реакционной смеси: реакционную смесь разделяли между EtOAc / солевым раствором и водный слой экстрагировали дополнительным EtOAc. Объединенные органические

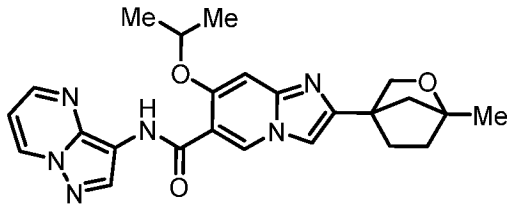
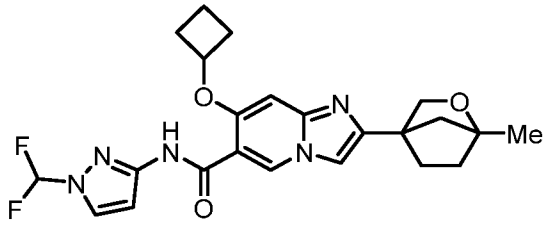
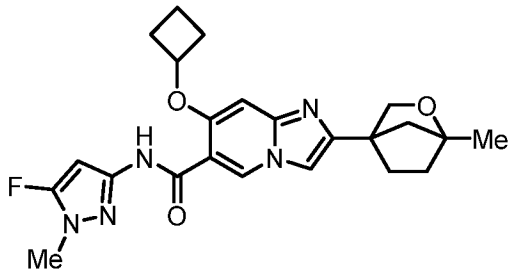
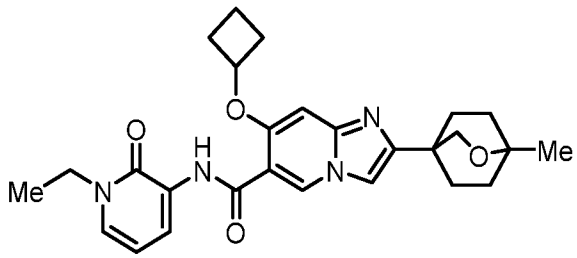
фазы выпаривали досуха и очищали колонкой с нормальной фазой(SiO_2, от EtOAc 100% до EtOAc/EtOH 3/1) с получением 1-(7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)этан-1-она в виде белого твердого вещества (66 мг, 81%). ЖХМС м/z = 410,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 9,07 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,69 (д, 1H), 4,93-5,05 (м, 1H), 4,06 (дд, 1H), 3,94 (д, 1H), 3,86 (с, 3H), 1,73-2,30 (м, 6H), 1,58 (д, 6H), 1,48 (с, 3H).

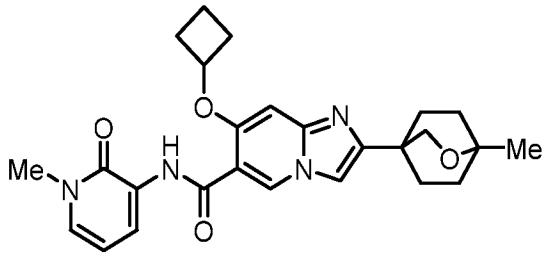
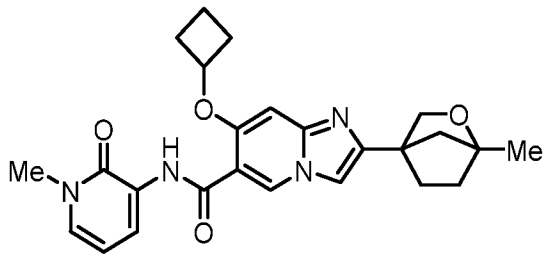
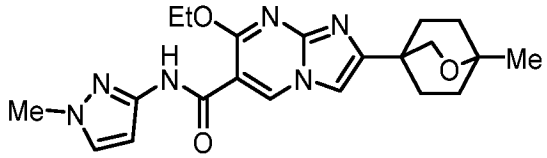
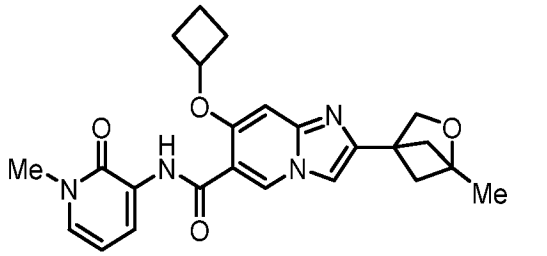
Пример 415-429.

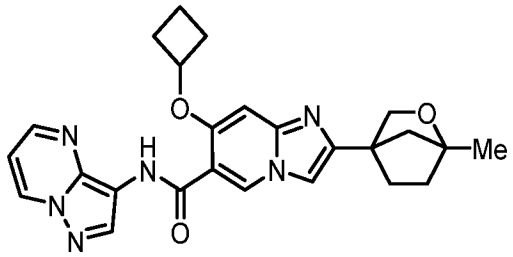
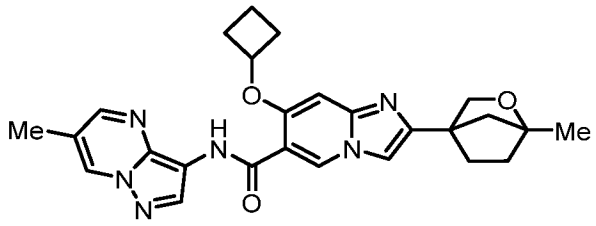
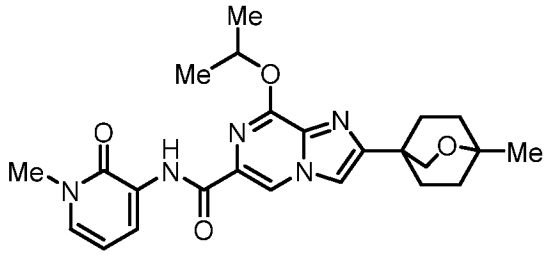
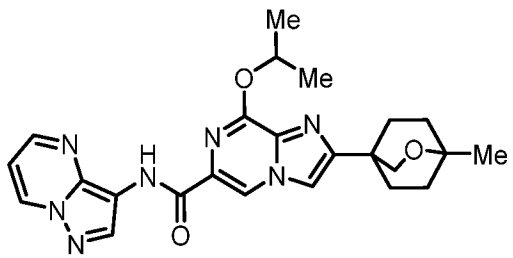
Указанные в заголовке соединения получали из подходящей карбоновой кислоты (RCO_2H) и амина, используя метод, аналогичный тому, который был описан для примера 414.

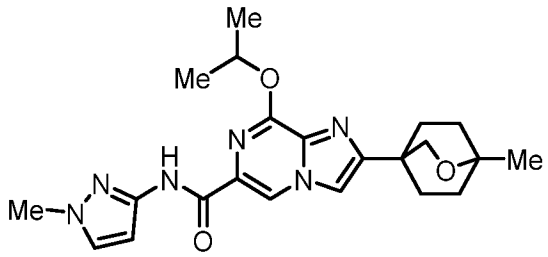
RCO_2H-A: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 298); RCO_2H-B: 2-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 348); кислота C: 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 296); кислота D: 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 297); кислота E: 7-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота (Метод получения 356); кислота F: 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 343); кислота G: 8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 354).

Пример №	Наименование/структура/RCO_2H	Данные
415	2-(2-Оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H-B; RNH_2: 1-метил-1H-пиразол-3-амин	73 мг, 94% ЖХМС м/z = 396,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 9,07 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,69 (д, 1H), 4,94-5,05 (м, 1H), 4,52 (с, 1H), 3,96 (дд, 1H), 3,83-3,90 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 1,83-2,21 (м, 6H), 1,58 (д, 6H).
416	2-(2-Оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H-B; RNH_2: пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин	64,9 мг, 75% ЖХМС m/z = 433,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,57 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H), 8,40 (дд, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,81 (дд, 1H), 4,87 (тд, 1H), 4,01 (дд, 1H), 3,91 (д, 1H), 1,78-2,20 (м, 6H), 1,66 (д, 6H).
417	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-	66 мг, 81% ЖХМС m/z = 447,2 $[M+H]^+$

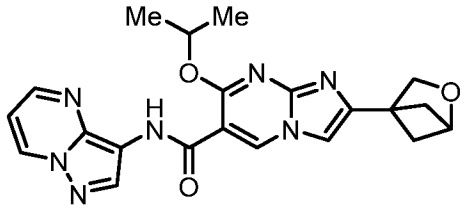
	а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H-A; RNH_2: пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 9,16 (с, 1Н), 8,86 (дд, 1Н), 8,81 (с, 1Н), 8,53 (дд, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 6,96-7,07 (м, 2Н), 5,06 (тд, 1Н), 4,07 (дд, 1Н), 3,95 (д, 1Н), 1,78-2,27 (м, 6Н), 1,67 (д, 6Н), 1,49 (с, 3Н).
418	7-Циклобутокси-N-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H-C; RNH_2: 1-(дифторметил)-1Н-пиразол-3-амин	5 мг, 56% ЖХМС m/z = 458,3 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 9,04 (с, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,23-7,60 (м, 1Н), 7,02 (д, 1Н), 6,80 (с, 1Н), 5,02 (квин, 1Н), 4,05 (дд, 1Н), 3,93 (д, 1Н), 2,59-2,75 (м, 2Н), 2,31-2,49 (м, 2Н), 1,76-2,23 (м, 9Н), 1,48 (с, 3Н).
419	7-Циклобутокси-N-(5-фтор-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H-C; RNH_2: 5-фтор-1-метил-1Н-пиразол-3-амин	6 мг, 68% ЖХМС m/z = 440,2 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 9,02 (с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 6,79 (с, 1Н), 6,34 (д, 1Н), 5,01 (квин, 1Н), 4,05 (дд, 1Н), 3,93 (д, 1Н), 3,70 (д, 3Н), 2,60-2,76 (м, 2Н), 2,32-2,49 (м, 2Н), 1,78-2,24 (м, 8Н), 1,48 (с, 3Н).
420	7-Циклобутокси-N-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H-D; RNH_2: 3-амино-1-этилпиридин-2(1Н)-он	33 мг, 70% ЖХМС m/z = 477,3 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 9,01 (с, 1Н), 8,47 (дд, 1Н), 7,49 (с, 1Н), 7,28 (дд, 1Н), 6,68 (с, 1Н), 6,19-6,38 (м, 1Н), 4,92 (т, 1Н), 4,03 (к, 2Н), 3,90-3,98 (м, 2Н), 2,48-2,64 (м, 4Н), 1,67-2,14 (м, 10Н), 1,29 (т, 3Н), 1,05 (с, 3Н).
421	7-Циклобутокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-	44 мг, 72% ЖХМС m/z = 463,2 $[M+H]^+$

	оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H-D; RNH_2: 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-он	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 8,99 (с, 1H), 8,48 (дд, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,25 (дд, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,27 (т, 1H), 4,90 (квин, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,39-2,62 (м, 4H), 1,59-2,14 (м, 10H), 1,05 (с, 3H).
422	7-Циклобутокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H-C; RNH_2: 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-он	94 мг, 76% ЖХМС m/z = 449,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 10,79 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,38 (дд, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,40 (т, 1H), 5,05 (квин, 1H), 4,05 (дд, 1H), 3,93 (д, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,6-2,7 (м, 4H), 1,8-2,3 (м, 8H), 1,48 (с, 3H).
423	7-Этокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  RCO_2H-E; RNH_2: 1-метил-1H-пиразол-3-амин	25 мг, 58% ЖХМС m/z = 411,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 9,30 (с, 1H), 7,4-7,7 (м, 2H), 6,70 (д, 1H), 4,75 (к, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,1–2,3 (м, 2H), 1,8-2,0 (м, 6H), 1,59 (т, 3H), 1,16 (с, 3H).
424	7-Циклобутокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H-F; RNH_2: 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-он	39 мг, 66% ЖХМС m/z = 435,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 10,78 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,39 (дд, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,3–6,5 (м, 1H), 5,09 (т, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,5-2,8 (м, 4H), 1,8-2,2 (м, 5H), 1,53 (с, 3H).
425	7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-	80 мг, 87% ЖХМС m/z = 459,3 $[M+H]^+$

	а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H-C; RNH_2: пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 9,15 (с, 1H), 8,87 (дд, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,53 (дд, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,03 (дд, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,10 (квин, 1H), 4,07 (дд, 1H), 3,94 (д, 1H), 2,54-2,79 (м, 4H), 1,78-2,26 (м, 8H), 1,48 (с, 3H).
426	7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H-C; RNH_2: 6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин	73 мг, 94% ЖХМС m/z = 473,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 9,11 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,64 (дд, 1H), 8,43 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,08 (т, 1H), 4,06 (дд, 1H), 3,94 (д, 1H), 2,5-2,8 (м, 4H), 2,40 (д, 3H), 2,1-2,3 (м, 3H), 1,8-2,0 (м, 5H), 1,48 (с, 3H).
427	8-Изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H-G; RNH_2: 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-он	22 мг, 45% ЖХМС m/z = 452,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 8,79 (с, 1H), 8,55 (дд, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,40 (дд, 1H), 6,4-6,5 (м, 1H), 5,77 (квин., 1H), 4,11 (т, 2H), 3,69 (с, 3H), 1,7-2,3 (м, 8H), 1,60 (д, 6H), 1,17 (с, 3H).
428	8-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H-G; RNH_2: пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин	36 мг, 72% ЖХМС m/z = 462,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 8,91 (дд, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,56 (дд, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,05 (дд, 1H), 5,88 (квин, 1H), 4,12 (т, 2H), 1,8-2,3 (м, 8H), 1,59 (д, 6H), 1,17 (с, 3H).

429	8-Изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  RCO_2H-G; RNH_2: 1-метил-1H-пиразол-3-амин	8 мг, 17% ЖХМС m/z = 425,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 8,80 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 5,84 (тд, 1H), 4,11 (т, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,8-2,3 (м, 8H), 1,57 (д, 6H), 1,17 (с, 3H).

Пример 430: 2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид

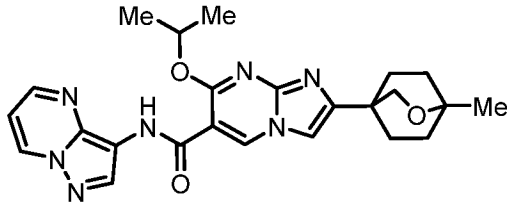
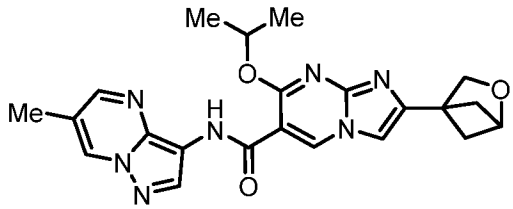
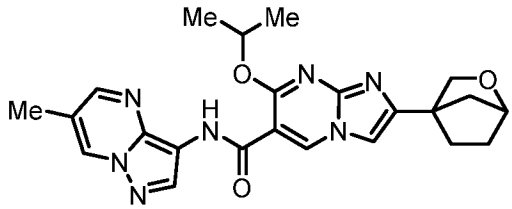


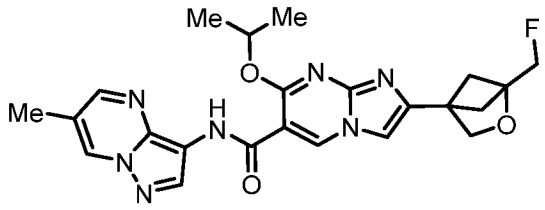
Смесь 2-бром-1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этанона (15,6 мг, 0,076 ммоль), 2-амино-4-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (Метод получения 373, 14,8 мг, 0,047 ммоль) и $NaHCO_3$ (12,8 мг, 0,152 ммоль) в MeCN (0,6 мл) и толуоле (0,4 мл) нагревали при 90 °C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические фазы сушили и выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (12 г, EtOAc 100%) с получением 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (5,8 мг, 29%). ЖХМС м/z = 420,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 9,40 (с, 1H), 8,85 (дд, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,52 (дд, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,01 (дд, 1H), 5,82-5,66 (м, 1H), 4,68-4,63 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 2,29-2,23 (м, 2H), 1,91-1,84 (м, 2H), 1,66 (д, 6H).

Пример 431–434

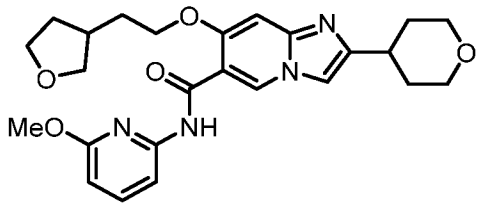
Указанные в заголовке соединения получали из подходящего аминопиримидина ($R-NH_2$) и подходящего галогенида (R-Hal), используя метод, аналогичный тому, который был описан для примера 430.

Пример №	Наименование/структура/$R-NH_2$/R-Hal	Данные
431	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид	7,8 мг, 33% ЖХМС м/z = 462,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 9,40 (с, 1H), 8,87 (дд, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,54 (дд, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,04 (дд,

	 R-NH_2: 2-амино-4-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (Метод получения 373). R-Hal: 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)этан-1-он (Метод получения 167).	1H), 5,75 (квин, 1H), 4,07 (с, 2H), 2,25-1,78 (м, 9H), 1,67 (д, 6H), 1,17 (с, 3H).
432	2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  R-NH2: 2-амино-4-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (Метод получения 374). R-Hal: 1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2-бромэтан-1-он (Метод получения 168).	13 мг, 51% ЖХМС m/z = 434,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 9,42 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,68 (дд, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 5,76 (квин, 1H), 4,67 (с, 1H), 3,99 (с, 2H), 2,43 (д, 3H), 2,28 (д, 2H), 1,88-1,92 (м, 2H), 1,68 (д, 6H).
433	2-(2-Оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид  R-NH2: 2-амино-4-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (Метод получения 374). R-Hal: 1-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2-бромэтан-1-он (Метод получения 170).	8 мг, 16% ЖХМС м/z = 448,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 9,41 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,69 (дд, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,66 (с, 1H), 5,76 (квин, 1H), 4,52 (д, 1H), 3,96 (дд, 1H), 3,87 (д, 1H), 3,3-3,4 (м, 1H), 2,43 (д, 3H), 1,8-2,2 (м, 6H), 1,68 (д, 6H).
434	2-(1-(Фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид	46 мг, 25% ЖХМС m/z = 466,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 9,60 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 5,74-5,84

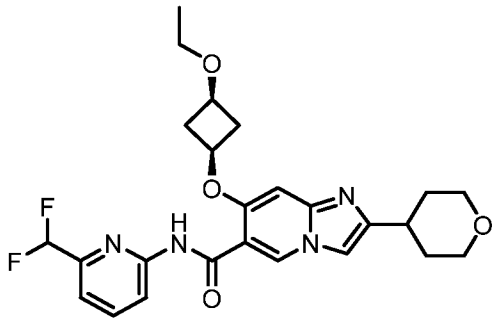
	 R-NH2: 2-амино-4-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (Метод получения 374). R-Hal: 2-бром-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он (Метод получения 166).	(м, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,42-2,46 (м, 1H), 2,34-2,40 (м, 2H), 2,09-2,14 (м, 2H), 1,71 (д, 6H).

Пример 435: N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)этокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



K_2CO_3 (37,8 мг, 0,27 ммоль) и NaI (7,1 мг, 0,05 ммоль) добавляли к 7-гидрокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамиду (Метод получения 385, 39,5 мг, 0,09 ммоль) и 3-(2-бромэтил)тетрагидрофурану (28,8 мг, 0,16 ммоль), растворенным в сухом ДМФА (1 мл), и полученную смесь нагревали при перемешивании в течение 8 ч при 90°C. Реакционную смесь выпаривали досуха в вакууме и остаток растворяли в ДМСО, подкисляли уксусной кислотой и очищали преп-ВЭЖХ-E (градиент: 40-90%) с получением N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)этокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (26,7 мг, 53%). ЖХМС m/z = 467,3 $[M+H]^+$.

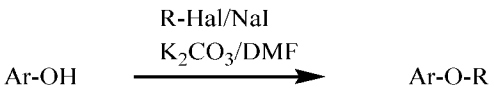
Пример 436: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-((1s,3s)-3-этоксициклобутокси)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



K_2CO_3 (42,6 мг, 0,31 ммоль) добавляли к N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамиду (Метод получения 386, 39,9 мг, 0,10 ммоль) и (1r,3r)-1-бром-3-этоксициклобутану (27,6 мг, 0,15 ммоль), растворенным в сухом ДМФА (1 мл), и полученную смесь

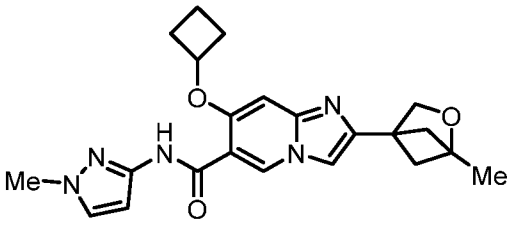
нагревали при перемешивании в течение 8 ч при 90 °C. Реакционную смесь выпаривали досуха в вакууме, и остаток растворяли в ДМСО, подкисляли уксусной кислотой и очищали преп-ВЭЖХ-E (градиент: 40-90%) с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-((1s,3s)-3-этоксициклобутокси)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (11,4 мг, 22%). ЖХМС m/z = 487,0 $[M+H]^+$.

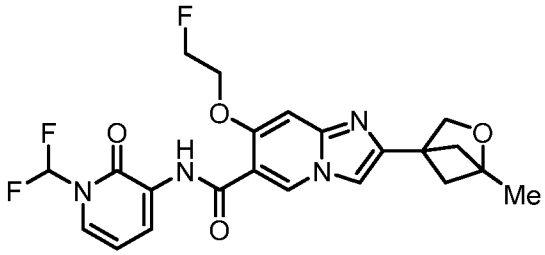
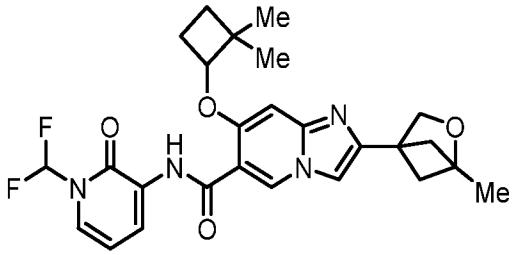
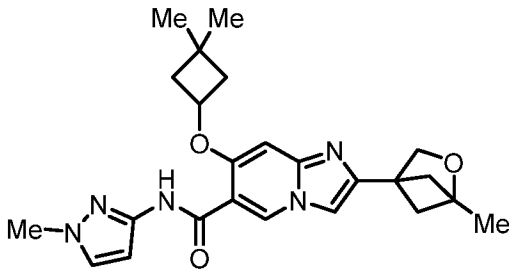
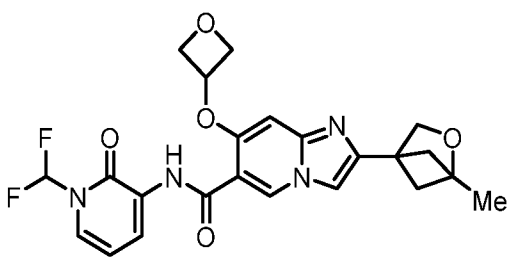
Пример 437-47

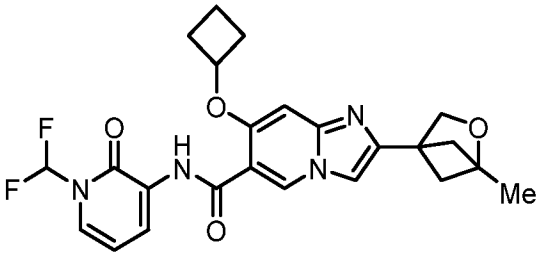
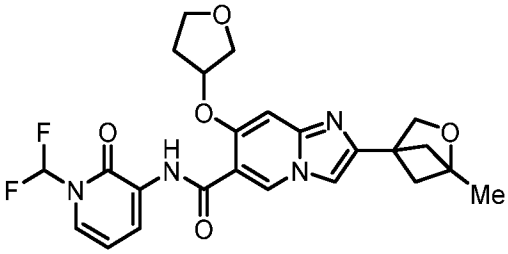
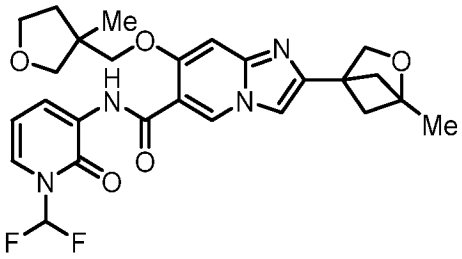


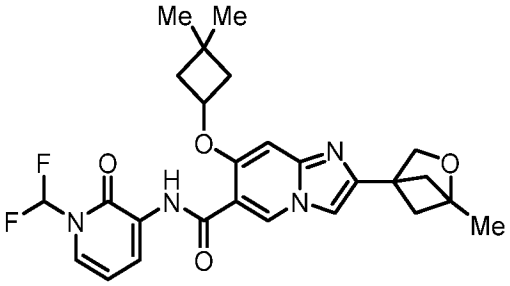
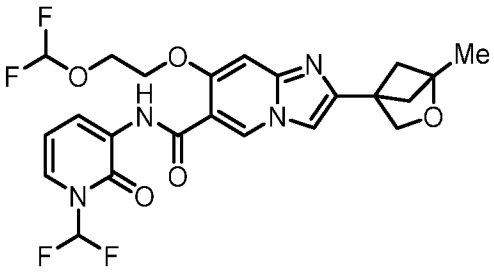
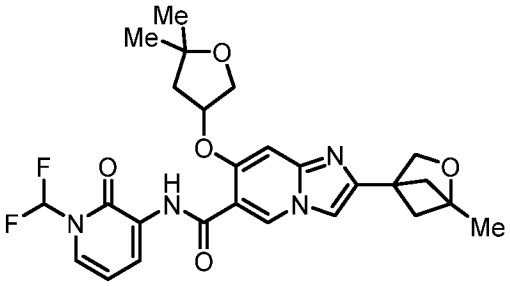
Все синтезы проводили в масштабе продукта 100 мг. Указанные в заголовке соединения получали в масштабе продукта 100 мг с использованием одностадийного описанного в литературе протокола. K_2CO_3 (3,0 экв.) и NaI (0,5 экв.) добавляли к подходящему скаффолду (ArOH, 1 экв.) и алкилгалогениду (R-Hal, 1,2 экв.) в ДМФА, и полученную смесь перемешивали при 90 °C в течение 8 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха *в вакууме*, и остаток растворяли вДМСО, подкисляли уксусной кислотой и очищали преп-ВЭЖХ-G (градиент 0–100%, используя градиент, оптимизированный для каждого соединения, с получением указанных в заголовке соединений.

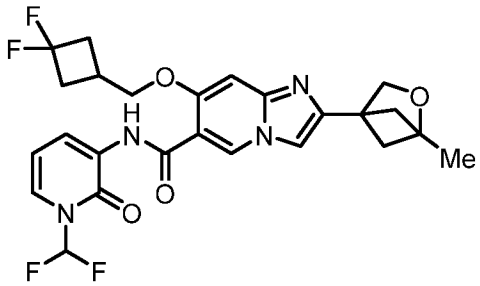
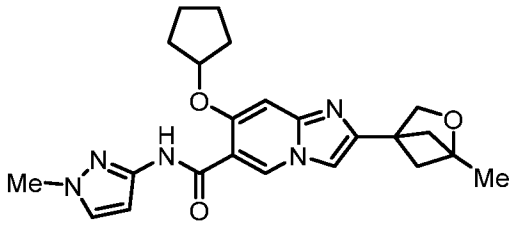
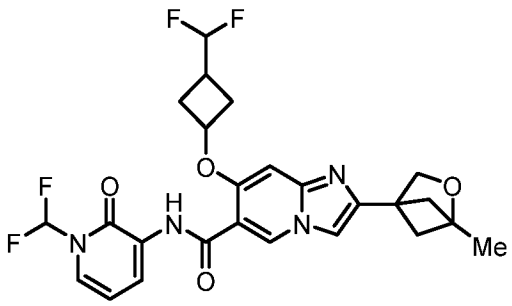
ArOH-1: 7-гидрокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (Метод получения 387); ArOH-2: N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-гидрокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (Метод получения 388); ArOH-3: 2-циклопропил-7-гидрокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (Метод получения 389); ArOH-4: 2-циклопропил-7-гидрокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (Метод получения 390); ArOH-5: 2-циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-гидроксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (Метод получения 391); ArOH-6: 2-циклопропил-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-гидроксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (Метод получения 393)

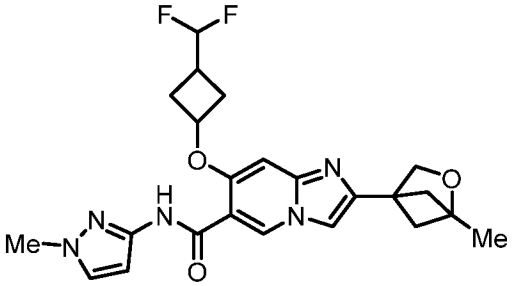
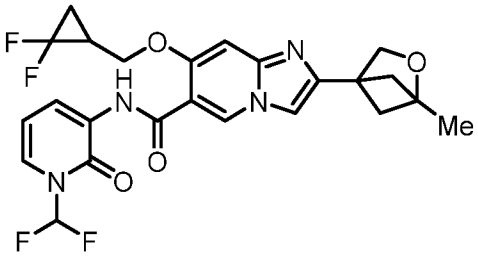
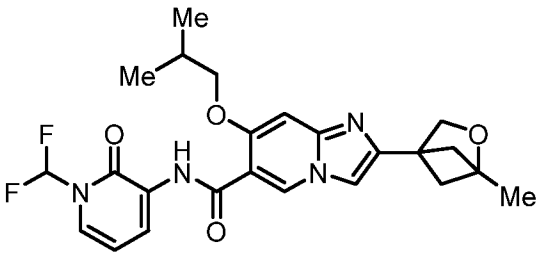
Пример №	Наименование/структура/Реагенты	Выход / Данные
437	7-Циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-1. RHal: бромциклобутан	9,7 мг, 9,7% ЖХМС m/z = 408,2 $[M+H]^+$
438	N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-(2-фторэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид	Выход: 4,9 мг, 4,9% ЖХМС m/z = 463,0 $[M+H]^+$

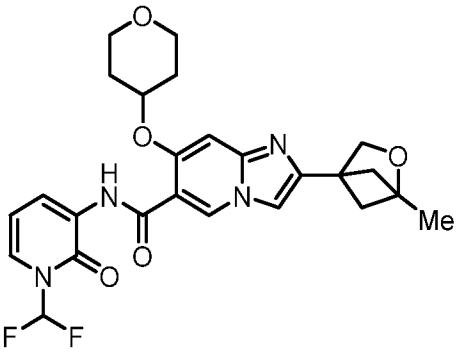
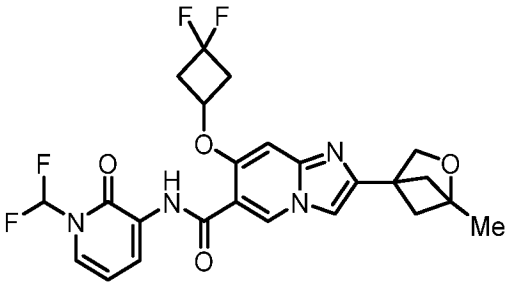
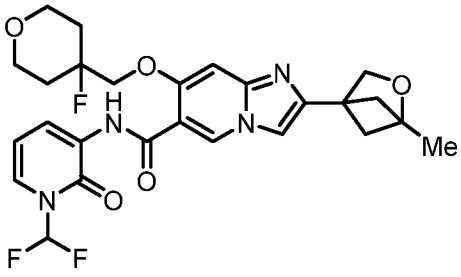
	 ArOH-2. RHal: 1-бром-2-фторэтан	
439	N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-(2,2-диметилциклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-2 RHal: 2-бром-1,1-диметилциклобутан	Выход: 9,4 мг, 9,4% ЖХМС m/z = 499,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 10,60 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,98 (т, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,54 (т, 1H), 5,23 (т, 1H), 4,24 (т, 2H), 3,87 (с, 2H), 2,76-2,65 (м, 2H), 2,03-1,94 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 2H), 1,63 (с, 3H), 1,58 (с, 3H), 1,42 (с, 3H).
440	7-(3,3-Диметилциклобутокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-1 RHal: 3-бром-1,1-диметилциклобутан	Выход: 5,6 мг, 5,6% ЖХМС m/z = 436,2 [M+H]+
441	N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-(оксетан-3-илокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид 	Выход: 7,9 мг, 7,9% ЖХМС m/z = 473,1 [M+H]+

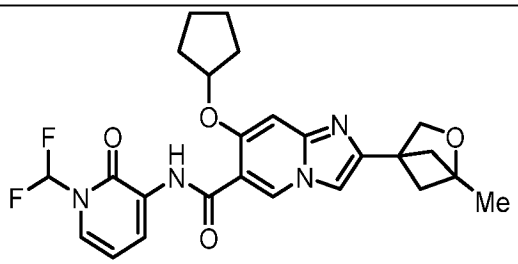
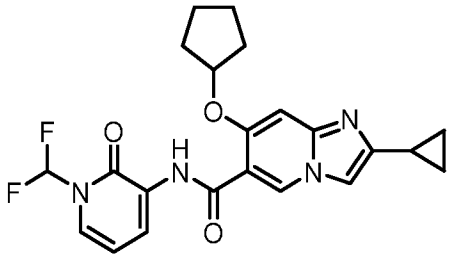
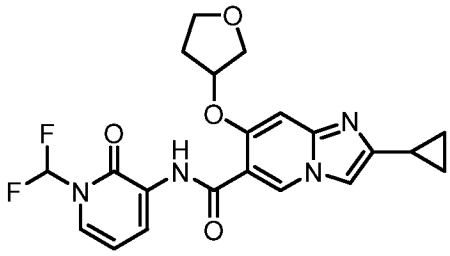
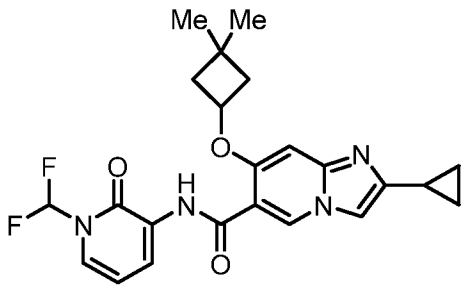
	АгОН-2. RHal: 3-бромоксетан	
442	7-Циклобутокси-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  АгОН-2. RHal: бромциклобутан	Выход: 7,3 мг, 7,3% ЖХМС m/z = 471,2 [M+H]+
443	N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  АгОН-2. RHal: 3-бромтетрагидрофуран	Выход: 6,8 мг, 6,8% ЖХМС m/z = 487,2 [M+H]+
444	N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метокси)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  АгОН-2. RHal: 3-(бромметил)-3-метилтетрагидрофуран	Количество:8,3 мг, 8,3% ЖХМС m/z = 515,2 [M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 10,00 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,55-8,45 (м, 1H), 7,96 (т, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,55 (т, 1H), 4,17-4,05 (м, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,81-3,79 (м, 1H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,47 (д, 1H), 2,07 (с, 2H), 2,02-1,97 (м, 2H), 1,97-1,92 (м, 1H), 1,76-1,74 (м, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).
445	N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-(3,3-диметилциклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид	Выход: 15,5 мг, 15,5% ЖХМС m/z = 499,2 [M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,79 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 7,80 (т, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,24 (д, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,40 (т, 1H), 4,93-4,80 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 2,54-2,43

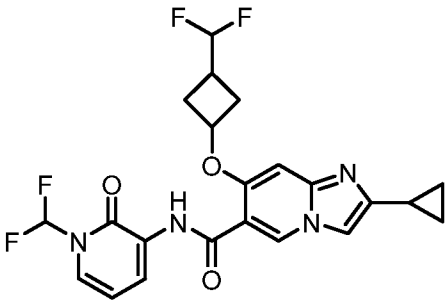
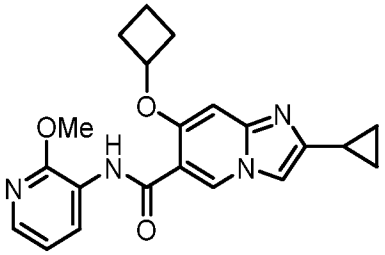
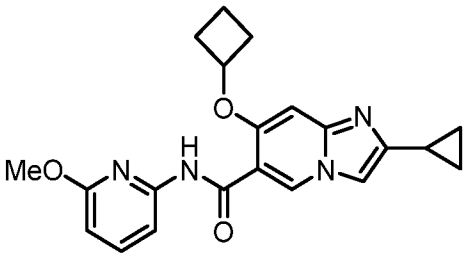
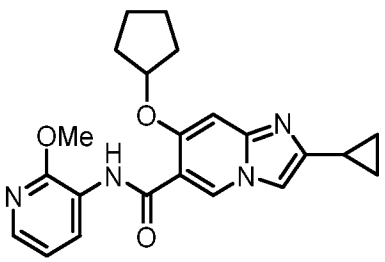
	 ArOH-2 RHal: 3-бром-1,1-диметилциклобутан	(м, 2H), 2,43-2,33 (м, 2H), 2,13-2,03 (м, 2H), 2,01-1,91 (м, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,26 (с, 4H), 1,23 (с, 3H).
446	7-(2-(Дифторметокси)этокси)-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-2 RHal: 1-бром-2-(дифторметокси)этан	Выход: 16,2 мг, 16,2% ЖХМС m/z = 511,2 [M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,62 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,63-8,52 (м, 1H), 7,73 (т, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,57-6,11 (м, 2H), 4,60-4,50 (м, 2H), 4,46-4,38 (м, 2H), 4,06 (с, 2H), 2,09-2,05 (м, 2H), 1,99-1,93 (м, 2H), 1,54 (с, 3H).
447	N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-((5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-2 RHal: 4-бром-2,2-диметилтетрагидрофуран	Выход: 11,8 мг, 11,8% ЖХМС m/z = 515,1 [M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,53 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,71-8,54 (м, 1H), 7,78 (т, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,41 (т, 1H), 5,24-5,06 (м, 1H), 4,57-4,47 (м, 1H), 4,39-4,27 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 2,61-2,47 (м, 1H), 2,39-2,23 (м, 1H), 2,11-2,04 (м, 2H), 1,99-1,94 (м, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).
448	7-((3,3-Дифторциклобутил)метокси)-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид	Выход:19,1 мг, 19,1% ЖХМС m/z = 521,1 [M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+CCl_4) δ: 10,51 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 7,88 (т, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,49 (т, 1H), 4,34 (д, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,06-3,01 (м, 2H), 2,95-2,81 (м, 2H), 2,48-2,41

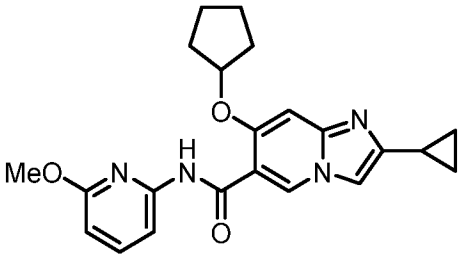
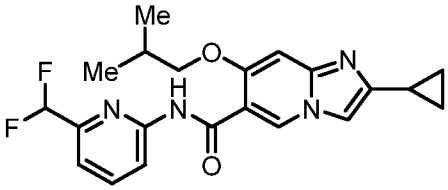
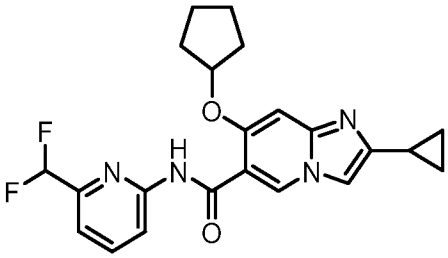
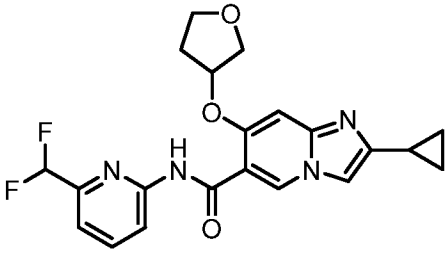
	 ArOH-2 RHal: 3-(бромметил)-1,1-дифторциклобутан	(м, 1H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,83-1,74 (м, 2H), 1,45 (с, 3H).
449	7-(Циклопентилокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-1 RHal: бромциклопентан	Выход: 11 мг, 11% ЖХМС m/z = 422,2 [M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,20 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28 (д, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,75 (д, 1H), 5,05 – 4,96 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,14-2,06 (м, 6H), 2,00-1,91 (м, 4H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,53 (с, 3H).
450	N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-(3-(дифторметил)циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-2 RHal: 1-бром-3-(дифторметил)циклобутан	Выход: 16 мг, 16% ЖХМС m/z = 521,2 [M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,79-10,68 (м, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,67-8,53 (м, 1H), 7,99-7,58 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 6,87-6,74 (м, 1H), 6,48-6,34 (м, 1H), 6,18-5,71 (м, 1H), 5,05-4,79 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 2,93-2,79 (м, 1H), 2,79-2,64 (м, 3H), 2,64-2,50 (м, 1H), 2,11-2,02 (м, 2H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,54 (с, 3H).
451	7-(3-(Дифторметил)циклобутокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид	Выход: 13,4 мг, 13,4% ЖХМС m/z = 458,2 [M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,10-9,90 (м, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,30 (д, 1H), 6,82-6,72 (м, 2H), 6,16-5,70 (м, 1H), 5,04-4,75 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,08-2,47 (м, 4H), 2,46-2,35 (м, 1H), 2,10-2,04 (м, 2H), 1,98-1,92 (м, 2H), 1,53 (с, 3H).

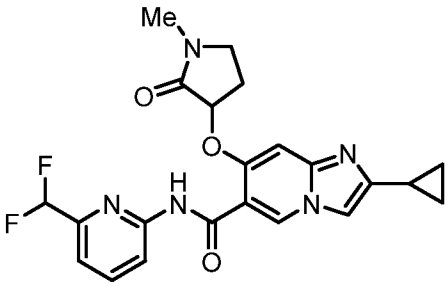
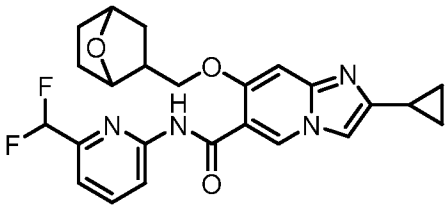
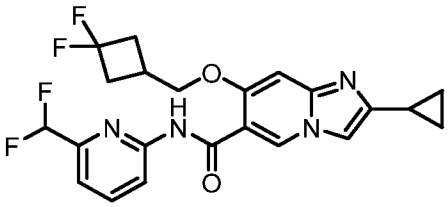
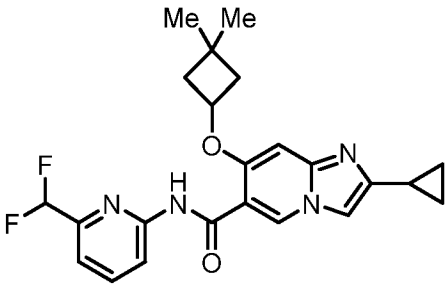
	 ArOH-1 RHal: 1-бром-3-(дифторметил)циклобутан	
452	7-((2,2-Дифторциклопропил)метокси)-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-2 RHal: 2-(бромметил)-1,1-дифторциклопропан	Выход: 11,4 мг, 11,4% ЖХМС m/z = 507,2 [M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+CCl_4) δ: 10,67 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,05-7,66 (м, 2H), 7,39 (д, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,48 (т, 1H), 4,55-4,45 (м, 1H), 4,32-4,20 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 2,09-2,02 (м, 2H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,84-1,69 (м, 3H), 1,44 (с, 3H).
453	N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-2. RHal: 1-бром-2-метилпропан	Выход: 5,7 мг, 5,7% ЖХМС m/z = 473,2 [M+H]+
454	N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид	ЖХМС m/z = 501,1 $[M+H]^+$

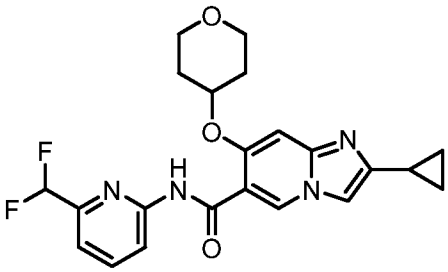
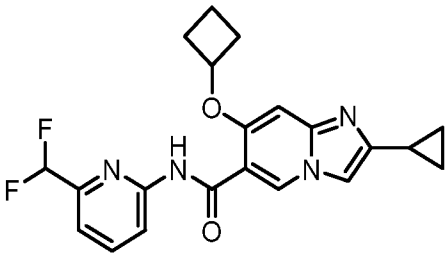
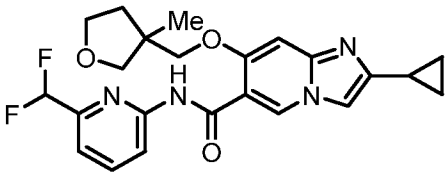
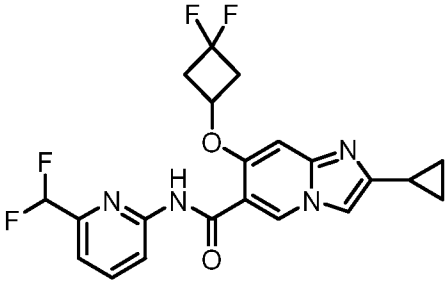
	 ArOH-2. RHal: 4-бромтетрагидро-2H-пиран	
455	7-(3,3-Дифторциклобутокси)-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-2 RHal: 3-бром-1,1-дифторциклобутан	ЖХМС m/z = 507,2 $[M+H]^+$
456	N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-2. RHal: 4-(бромметил)-4-фтортетрагидро-2H-пиран	ЖХМС m/z = 533,0 $[M+H]^+$
457	7-(Циклопентилокси)-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид	Выход: 13 мг, 13% ЖХМС m/z = 485,0 [M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,62 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 7,79 (т, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,40 (т, 1H), 5,07-4,94 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 2,30-2,22 (м, 2H), 2,15-2,05 (м, 4H), 2,01-1,96

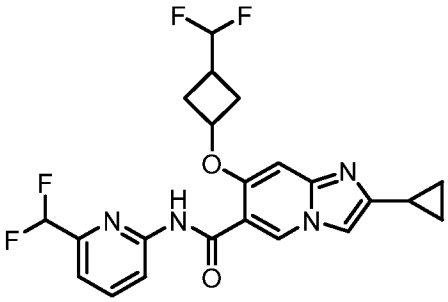
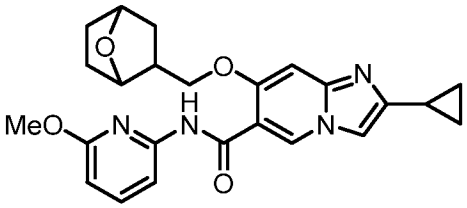
	 ArOH-2 RHal: бромциклопентан	(м, 2H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,74-1,64 (м, 2H), 1,54 (с, 3H).
458	7-(Циклопентилокси)-2-циклопропил-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-6 RHal: бромциклопентан	Выход: 12,1 мг, 15% ЖХМС m/z = 429,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ: 10,47 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 7,95 (т, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,52 (т, 1H), 5,14-5,09 (м, 1H), 2,10-2,01 (м, 4H), 1,98-1,92 (м, 1H), 1,81-1,75 (м, 2H), 1,61-1,55 (м, 2H), 0,89-0,85 (м, 2H), 0,82-0,77 (м, 2H).
459	2-Циклопропил-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-6. RHal: 3-бромтетрагидрофуран	Выход: 6,3 мг, 7,9% ЖХМС m/z = 431,2 $[M+H]^+$
460	2-Циклопропил-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-(3,3-диметилциклобутокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-6. RHal: 3-бром-1,1-диметилциклобутан	Выход: 2 мг, 2,5% ЖХМС m/z = 443,2 $[M+H]^+$

461	2-Циклопропил-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-(3-(дифторметил)циклобутокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-6. RHal: 1-бром-3-(дифторметил)циклобутан	Выход: 4 мг, 5% ЖХМС m/z = 465,2 $[M+H]^+$
462	7-Циклобутокси-2-циклопропил-N-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-3 RHal: бромциклобутан	Количество:11,8 мг, 19,7 мг ЖХМС m/z = 379,2; ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц) δ: 10,21 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,09 (р, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,71-2,61 (м, 2H), 2,35-2,27 (м, 2H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 1H), 0,99-0,94 (м, 2H),0,88-0,83(м, 2H)
463	7-Циклобутокси-2-циклопропил-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-4. RHal: бромциклобутан	Количество:6 мг, 10% ЖХМС m/z = 379,2; ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 500 МГц) δ:
464	7-(Циклопентилокси)-2-циклопропил-N-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид 	Количество:3,4 мг, 5,7% ЖХМС m/z = 391,1; ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 500 МГц) δ:

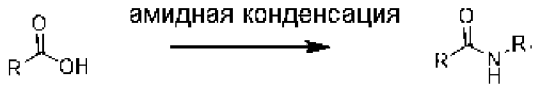
	ArOH-3. RHal: бромциклопентан	
465	7-(Циклопентилокси)-2-циклопропил-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-4. RHal: бромциклопентан	Количество:4,2 мг, 7% ЖХМС м/z = 393,2; ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 500 МГц) δ:
466	2-Циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изобутоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-5 RHal: 1-бром-2-метилпропан	Количество:12,9 мг, 21,5% ЖХМС м/z = 401,1; ^{1}H ЯМР($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 10,55 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,86 (т, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,45 (т, 1H), 3,98 (д, 2H), 2,42-2,28 (м, 1H), 2,01-1,97 (м, 1H), 1,19 (д, 6H), 1,06-0,90 (м, 4H).
467	7-(Циклопентилокси)-2-циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-5. RHal: бромциклопентан	Количество:20,4 мг, 34% ЖХМС м/z = 413,1; ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6 + CCl_4), 400 МГц) δ: 10,68 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 7,97 (т, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,58 (т, 1H), 5,19-5,13 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 4H), 2,02-1,90 (м, 3H), 1,81-1,70 (м, 2H), 0,88 (д, 4H).
468	2-Циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-5. RHal: 3-бромтетрагидрофуран	Количество:13,5 мг, 22,5% ЖХМС м/z = 415; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$), 400 МГц) δ: 10,42 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 7,87 (т, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,47 (т, 1H), 5,24-5,14 (м, 1H), 4,25-4,17 (м, 2H), 4,11-4,04 (м, 1H), 4,04-3,95 (м, 1H), 2,49-2,41 (м, 2H), 2,03-1,98 (м, 1H), 1,09-0,95 (м, 4H).

469	2-Циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-((1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-5 RHal: 3-бром-1-метилпирролидин-2-он	Количество:8 мг, 13,3% ЖХМС м/z = 442; ^{1}H ЯМР 500 МГц, ДМСО-d_6 δ: 10,69 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,05 (т, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,87 (т, 1H), 5,23 (т, 1H), 3,53-3,46 (м, 1H), 3,42-3,37 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,70-2,64 (м, 1H), 2,14-2,08 (м, 1H), 2,02-1,97 (м, 1H), 0,93-0,88 (м, 2H), 0,85-0,81 (м, 2H).
470	7-((7-Оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метокси)-2-циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-5. RHal: 2-(бромметил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан	Количество:7,4 мг, 12,3% ЖХМС м/z = 455,2; ^{1}H ЯМР 500 МГц, ДМСО-d_6 δ:
471	2-Циклопропил-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-5. RHal: 3-(бромметил)-1,1-дифторциклобутан	Количество:5,5 мг, 9,2% ЖХМС м/z = 449,2; ^{1}H ЯМР 500 МГц, ДМСО-d_6 δ:
472	2-Циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-(3,3-диметилциклобутокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид 	Количество:4,4 мг, 7,3% ЖХМС м/z = 427,2; ^{1}H ЯМР 500 МГц, ДМСО-d_6 δ:

	ArOH-5. RHal: 3-бром-1,1-диметилциклобутан	
473	2-Циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-5. RHal: 4-(бромметил)тетрагидро-2H-пиран	Количество:5,3 мг, 8,8% ЖХМС m/z = 429,0; ^{1}H ЯМР 500 МГц, ДМСО-d_6 δ:
474	7-Циклобутокси-2-циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-5. RHal: бромциклобутан	Количество:7,9 мг, 13,2% ЖХМС m/z = 399,1; ^{1}H ЯМР 600 МГц, ДМСО-d_6 δ: 10,76 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,04 (т, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 6,87 (т, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,94 (р, 1H), 2,58-2,52 (м, 2H), 2,24-2,14 (м, 2H), 2,00-1,93 (м, 1H), 1,90-1,81 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 1H), 0,88-0,85 (м, 2H), 0,81-0,78 (м, 2H).
475	2-Циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-5 RHal: 3-(бромметил)-3-метилтетрагидрофуран	Количество:3,1 мг, 5,2% ЖХМС m/z = 443,2; ^{1}H ЯМР 600 МГц, ДМСО-d_6 δ:
476	2-Циклопропил-7-(3,3-дифторциклобутокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-5	Количество:2,2 мг, 3,7% ЖХМС m/z = 435,2; ^{1}H ЯМР 600 МГц, ДМСО-d_6 δ:

	RHal: 3-(бромметил)-1,1-дифторциклобутан	
477	2-Циклопропил-7-(3-(дифторметил)циклобутокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-5. RHal: 1-бром-3-(дифторметил)циклобутан	Количество:3,3 мг, 5,5% ЖХМС м/z = 449,2; ^{1}H ЯМР 600 МГц, ДМСО-d_6 δ
478	7-((7-Оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метокси)-2-циклопропил-N-(6-метоксипиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ArOH-4. RHal: 2-(бромметил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан	Количество:4 мг, 6,7% ЖХМС м/z = 435,2; ^{1}H ЯМР 600 МГц, ДМСО-d_6 δ:

Пример 479-543



Указанные в заголовке соединения получали из подходящей карбоновой кислоты и строительного блока амина с использованием одностадийного литературного протокола (либо Способ A, либо Способ B), как описано ниже.

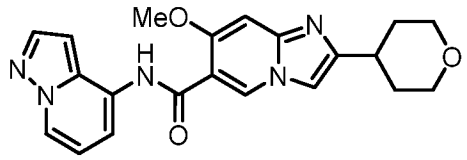
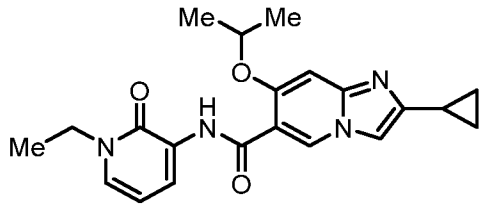
RCO_2H = 7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 75), 8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота (Метод получения 133) или 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 298), или 2-циклопропил-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 299), или 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 343), или 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 296).

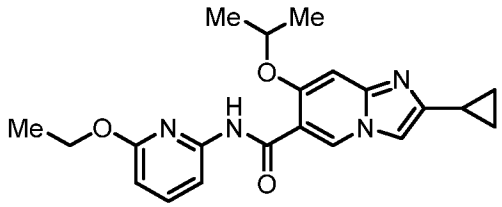
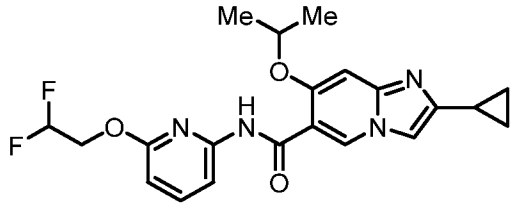
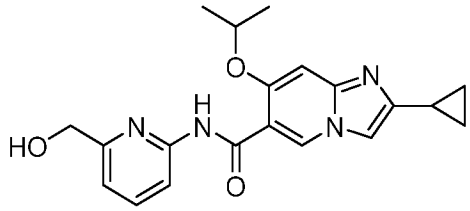
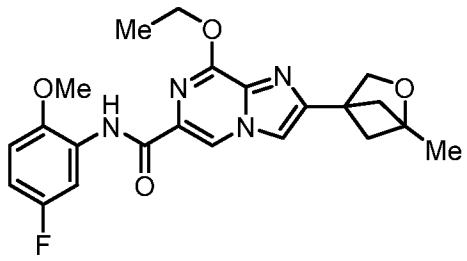
Способ A: Подходящий строительный блок амина (1,0 экв.) добавляли к смеси подходящей карбоновой кислоты (1,0 экв.), EDC (1,05 экв.), HOAt (1,05 экв.) и DIPEA (2,5 экв.) в ДМФА (1 мл) и перемешивали при

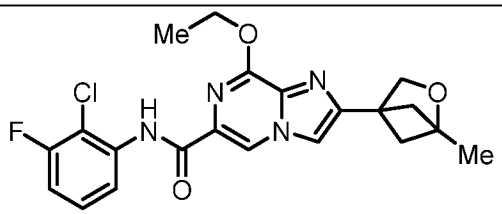
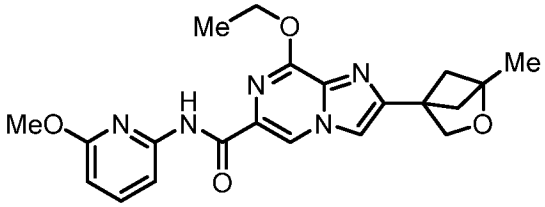
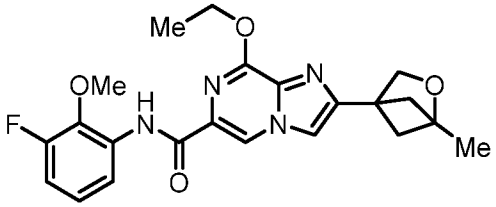
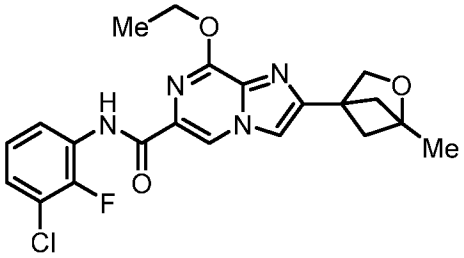
комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха, и остаток растворяли в ДМСО (0,5 мл) и очищали преп-ВЭЖХ-L, градиент: 0–100% (оптимизировали для каждого соединения) с получением указанного в заголовке соединения.

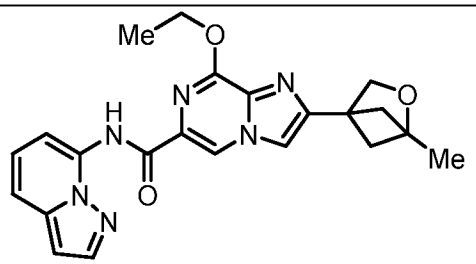
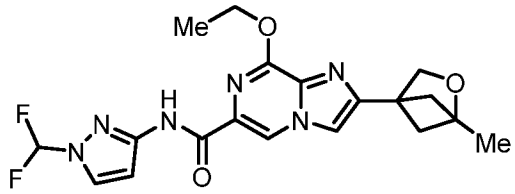
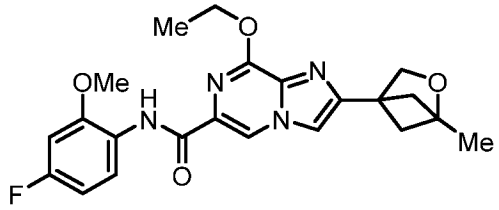
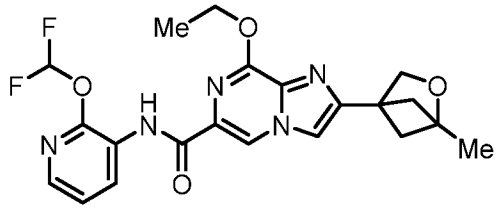
Способ B: Подходящий строительный блок амина (1,0 экв.) и DIPEA (3,14 экв. + 1,0 экв. на каждый экв. кислоты для солей строительного блока амина) добавляли к раствору соответствующей карбоновой кислоты (1,0 экв.) в сухом ДМФА (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. с последующим прибавлением 2-хлор-1-метилпиридин-1-ия иодида (1,32 экв.), и смесь перемешивали в течение 6 ч при 90 °C. Реакционную смесь выпаривали досуха *в вакууме*, и остаток растворяли в ДМСО (1 мл) и очищали преп-ВЭЖХ-L, градиент: 0–100% (оптимизировали для каждого соединения) с получением указанного в заголовке соединения.

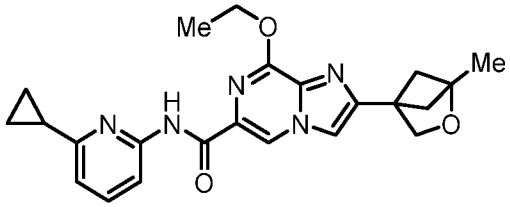
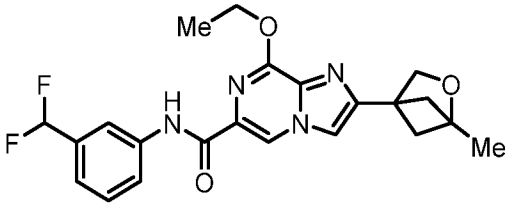
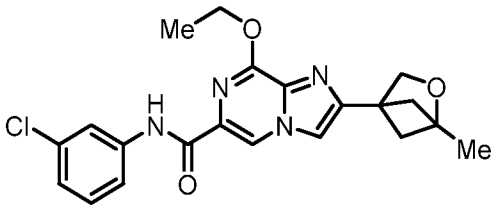
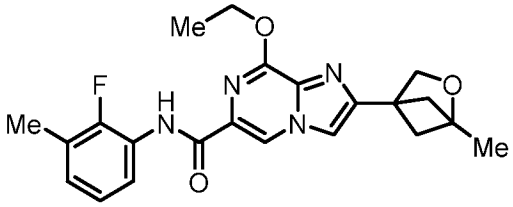
Способ C. MsCl (1,1 экв.) добавляли к смеси 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 343, 1,1 экв.) в сухом ДМФА (0,5 мл), и смесь перемешивали в течение 1 часа при комн. темп. К ней добавляли соответствующий строительный блок амина (1,0 экв.), и реакционную смесь, перемешиваемую в течение 8 ч при 50 °C. Реакционную смесь выпаривали досуха в вакууме, и остаток растворяли в ДМСО (1 мл) и очищали преп-ВЭЖХ-G, градиент: 0–100% (оптимизировали для каждого соединения) с получением указанного в заголовке соединения.

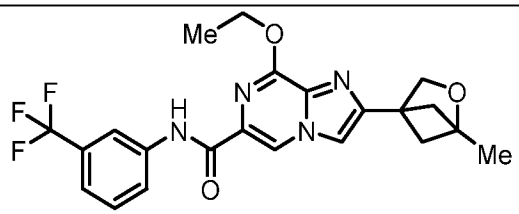
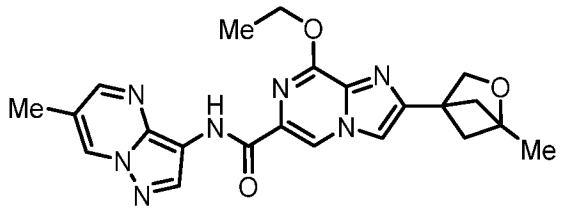
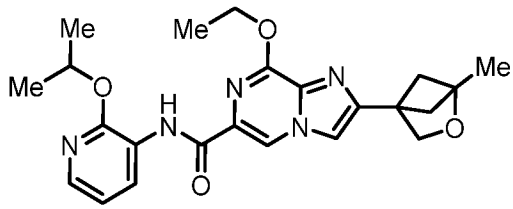
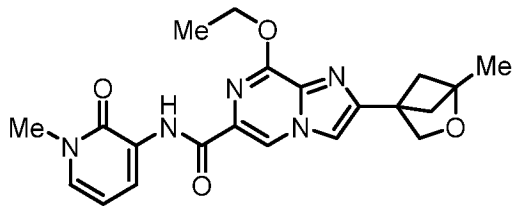
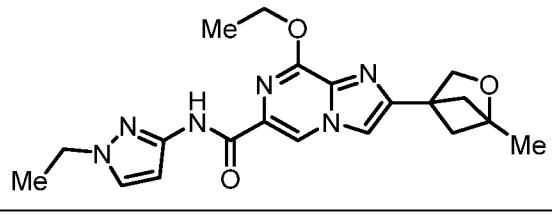
Пример	Наименование/структура/Способ конденсации/Данные
479	7-Метокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: пиразоло[1,5-a]пиридин-4-амин ЖХМС m/z = 392,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6 + CCl_4, 400 МГц) δ: 1,68-1,82 (м, 2H), 1,91-1,99 (м, 2H), 2,85-2,97 (м, 1H), 3,43-3,53 (м, 2H), 3,91-3,99 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 6,64 (д, 1H), 6,85 (т, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,34 (д, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,11 (с, 1H).
480	2-Циклопропил-N-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 3-амино-1-этилпиридин-2(1H)-он Количество:7,5 мг, 15% Градиент: 40-90% ЖХМС m/z = 381,2 $[M+H]^+$.

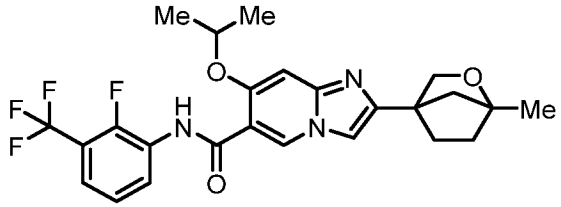
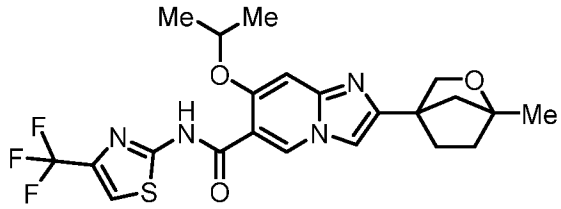
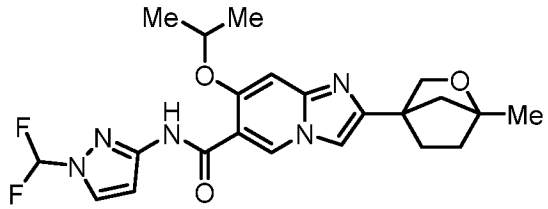
481	2-Циклопропил-N-(6-этоксипиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 6-этоксипиридин-2-амин Количество: 3,1 мг, 6,2%. Градиент: 60–100% ЖХМС m/z = 381,2 $[M+H]^+$.
482	2-Циклопропил-N-(6-(2,2-дифторэтокси)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 6-(2,2-дифторэтокси)пиридин-2-амин Количество: 1,5 мг, 3%. Градиент: 60–100% ЖХМС m/z = 417,2 $[M+H]^+$.
483	2-Циклопропил-N-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 6-гидроксиметил-2-аминопиридин Количество: 1,7 мг, 3,4%. Градиент: 40-90% ЖХМС m/z = 369,0 $[M+H]^+$.
484	8-Этокси-N-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 5-фтор-2-метоксианилин Выход: 5,2 мг ЖХМС m/z = 427,2 $[M+H]^+$.
485	N-(2-хлор-3-фторфенил)-8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид

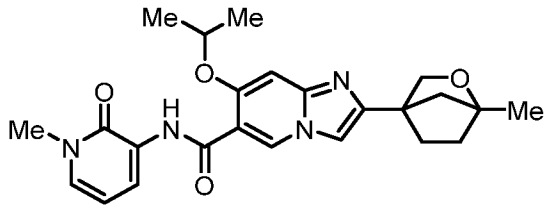
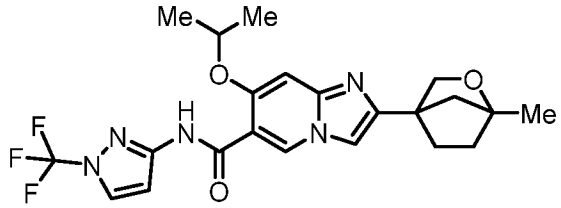
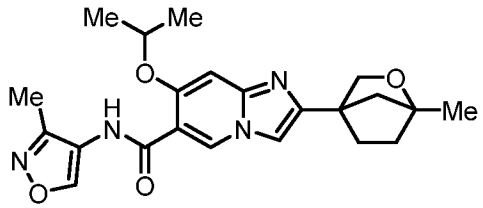
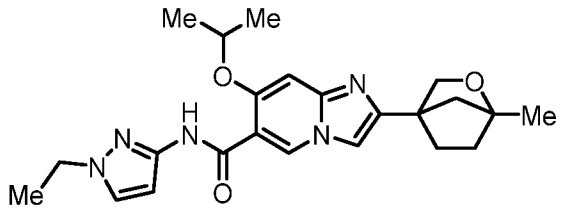
	 Способ B: RNH_2: 2-хлор-3-фторанилин Выход: 6,6 мг, 11% ЖХМС m/z = 431,2 $[M+H]^+$.
486	8-Этокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  METHOD B: RNH_2: 6-метокси-2-аминопиридин Выход: 4,8 мг, 8% ЖХМС m/z = 410,2 $[M+H]^+$.
487	8-Этокси-N-(3-фтор-2-метоксифенил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 2-метокси-3-фторанилин. Выход: 18,8 мг, 31,3% ЖХМС м/z = 427,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6 + CCl_4, 400 МГц) δ: 10,24 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,08-7,02 (м, 1H), 6,87 (т, 1H), 4,72-4,66 (м, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,91 (с, 2H), 2,05-2,01 (м, 2H), 1,83-1,79 (м, 2H), 1,64-1,57 (м, 3H), 1,45 (с, 3H).
488	N-(3-хлор-2-фторфенил)-8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 2-фтор-3-хлоранилин. Выход: 18,8 мг, 31,5% ЖХМС м/z = 431,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6 + CCl_4, 400 МГц) δ: 9,93 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,33-8,25 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,24-7,15 (м, 2H), 4,66 (к, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,03 (д, 2H), 1,81 (д, 2H), 1,58 (т, 3H), 1,44 (с, 3H).
489	8-Этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиридин-7-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид

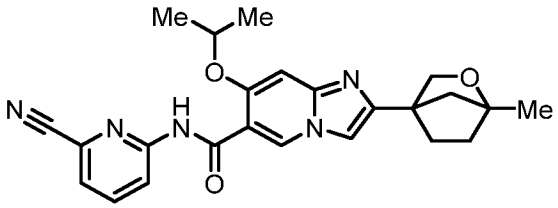
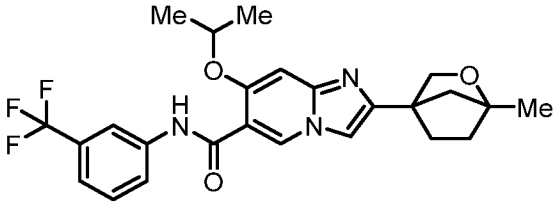
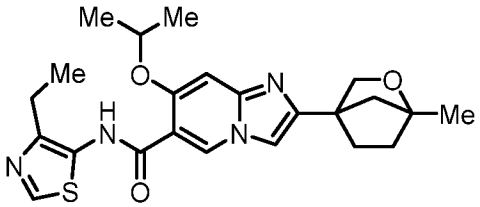
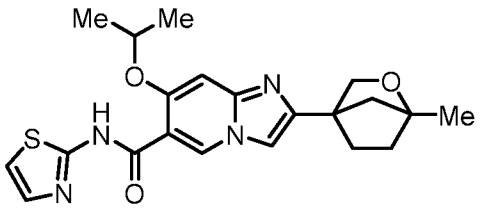
	 Способ B: RNH_2: пиразоло[1,5-a]пиридин-7-амин. Выход: 8,8 мг, 14,5% ЖХМС m/z = 419,1 $[M+H]^+$.
490	N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин. Выход: 17,2 мг, 28,7%. ЖХМС м/z = 419,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 9,80 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,26-6,93 (м, 2H), 4,74 (к, 2H), 4,10 (с, 2H), 2,13-2,09 (м, 2H), 2,03-1,98 (м, 2H), 1,61 (т, 3H), 1,53 (с, 3H).
491	8-Этокси-N-(4-фтор-2-метоксифенил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 4-фтор-2-метоксианилин. Выход: 3,3 мг. 5,5% ЖХМС m/z = 427,2 $[M+H]^+$.
492	N-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 2-(дифторметокси)пиридин-3-амин Выход: 2,1 мг, 3,4%. ЖХМС m/z = 446,2 $[M+H]^+$.
493	N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид

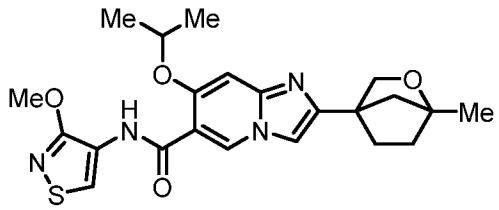
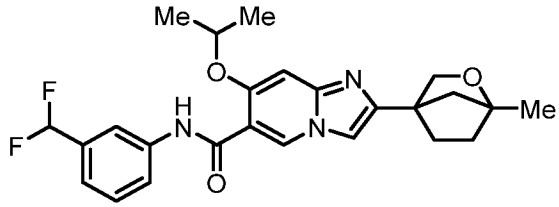
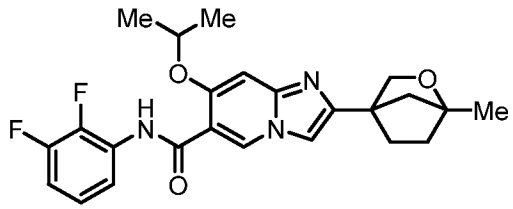
	 Способ B: RNH_2: 6-циклопропил-2-аминопиридин Выход: 3,4 мг, 5,3%. ЖХМС m/z = 420,2 $[M+H]^+$.
494	N-(3-(дифторметил)фенил)-8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  Способ B RNH_2: 3-(дифторметил)анилин Выход: 20,7 мг, 34,5% ЖХМС м/z = 429,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 9,52 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,32 (д, 1H), 6,68 (т, 1H), 4,76 (к, 2H), 4,10 (с, 2H), 2,14-2,09 (м, 2H), 2,03-1,96 (м, 2H), 1,64 (т, 3H), 1,53 (с, 3H).
495	N-(3-хлорфенил)-8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 3-хлоранилин. Выход: 20,4 мг, 34% ЖХМС м/z = 413,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 9,44 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,62-7,54 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,14 (д, 1H), 4,75 (к, 2H), 4,10 (с, 2H), 2,15-2,09 (м, 2H), 2,02-1,96 (м, 2H), 1,63 (т, 3H), 1,53 (с, 3H).
496	8-Этокси-N-(2-фтор-3-метилфенил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 2-фтор3-метиланилин. Выход: 2,6 мг, 4,4% ЖХМС m/z = 411,2 $[M+H]^+$.
497	8-Этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид

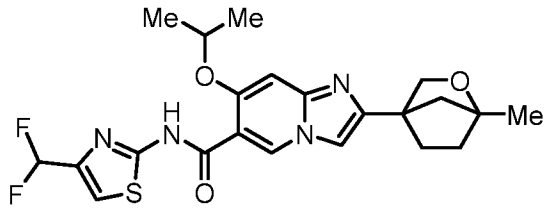
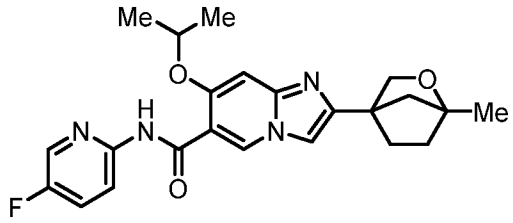
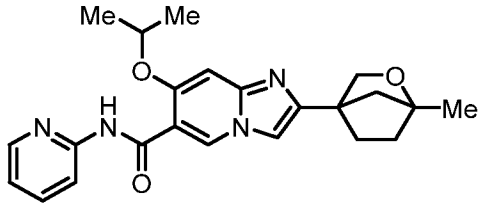
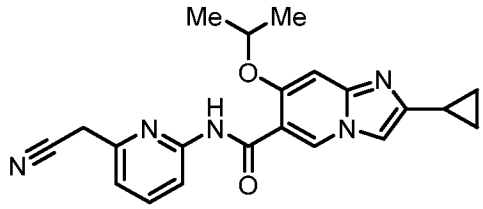
	 Способ B: RNH_2: 3-трифторметиланилин. Выход: 12,4 мг, 20,7% ЖХМС м/z = 447,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6+CCl_4, 400 МГц) δ: 1,46 (с, 3H), 1,57 (т, 3H), 1,80-1,86 (м, 2H), 2,02-2,07 (м, 2H), 3,93 (с, 2H), 4,79 (к, 2H), 7,38 (д, 1H), 7,54 (т, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 10,09 (с, 1H).
498	8-Этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин Выход: 3,3 мг, 5,5% ЖХМС m/z = 434,2 $[M+H]^+$.
499	8-Этокси-N-(2-изопропоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 2-изопропоксипиридин-3-амин. Выход: 3,9 мг, 6,4% ЖХМС m/z = 438,2 $[M+H]^+$.
500	8-Этокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-он Выход: 6,5 мг, 10,8% ЖХМС m/z = 410,2 $[M+H]^+$.
501	8-Этокси-N-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид 

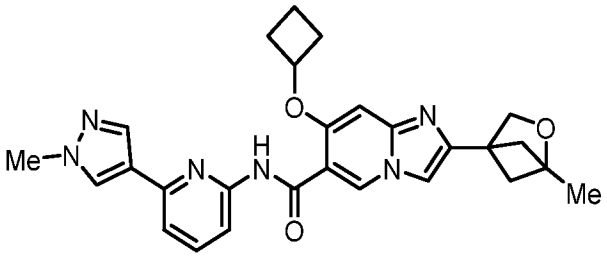
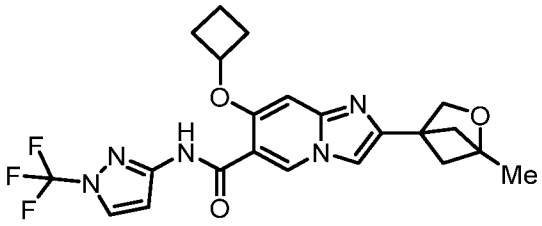
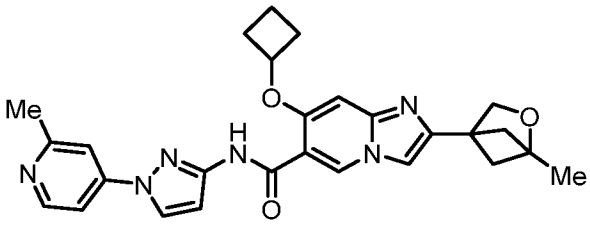
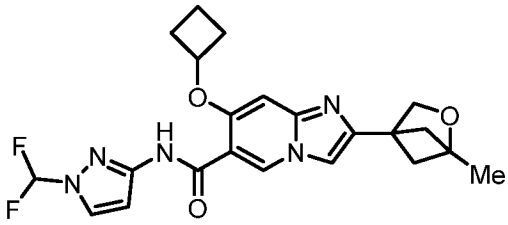
	Способ B: RNH_2: 1-этил-1H-пиразол-3-амин. Выход: 9,1 мг, 15,1% ЖХМС m/z = 397,2 $[M+H]^+$.
502	N-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 2-фтор-3-(трифторметил)анилин. Выход: 15,3 мг, 15,3% ЖХМС м/z = 492,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d_6+CCl_4) δ: 10,38 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,87-8,70 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,39-7,27 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 5,11-4,88 (м, 1H), 4,00-3,88 (м, 1H), 3,73 (д, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,86-1,68 (м, 4H), 1,52 (д, 6H), 1,38 (с, 3H).
503	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 4-(трифторметил)тиазол-2-амин Выход: 6,7 мг, 6,7% ЖХМС м/z = 481,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР(600 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,31 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,87-4,74 (м, 1H), 3,94-3,87 (м, 1H), 3,73 (д, 1H), 2,04-2,00 (м, 1H), 1,93-1,88 (м, 1H), 1,81-1,73 (м, 3H), 1,68-1,63 (м, 1H), 1,37-1,33 (м, 9H)
504	N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин Выход: 14 мг, 14.% ЖХМС m/z = 446,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d_6+CCl_4) δ: 10,45 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,69-7,29 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,93 (д, 1H), 5,00-4,85 (м, 1H), 3,97-3,86 (м, 1H), 3,71 (д, 1H), 2,11–2,02 (м, 1H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,84-1,68 (м, 4H), 1,52 (д, 6H), 1,37 (с, 3H).
505	7-Изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид

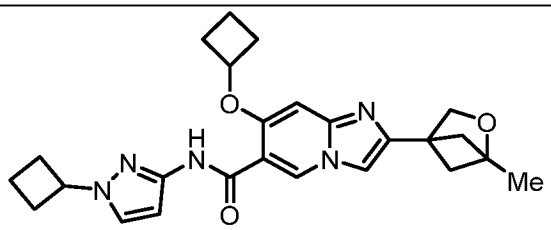
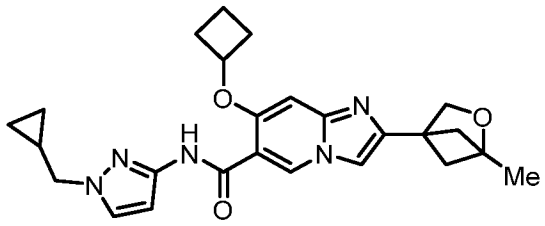
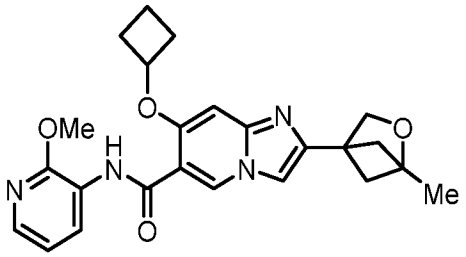
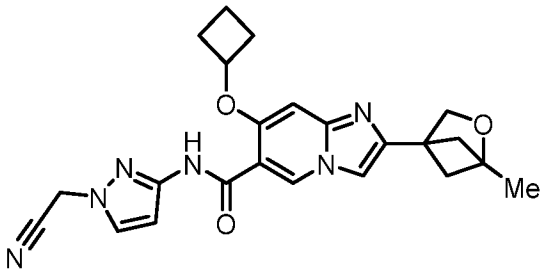
	 Способ B: RNH_2: 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-он. Выход: 20,4 мг, 20,4%. ЖХМС м/z = 437,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d_6+CCl_4) δ: 10,71 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,45 (дд, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,29 (дд, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,24-6,13 (м, 1H), 5,01-4,87 (м, 1H), 3,96-3,86 (м, 1H), 3,77-3,67 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 1H), 1,86-1,67 (м, 4H), 1,57 (д, 6H), 1,37 (с, 3H).
506	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 1-(трифторметил)-1H-пиразол-3-амин. Выход: 6,3 мг, 6,3% ЖХМС m/z = 464,2 $[M+H]^+$
507	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(3-метилизоксазол-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 3-метилизоксазол-4-амин. Выход: 15,4 мг, 15,4% ЖХМС м/z = 411,0 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР(400 МГц, $CDCl_3$) δ: 9,54 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,93-4,78 (м, 1H), 4,16-4,04 (м, 1H), 3,96 (д, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,20-2,06 (м, 2H), 2,02-1,90 (м, 2H), 1,89-1,78 (м, 2H), 1,58 (д, 6H), 1,48 (с, 3H).
508	N-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 1-этил-1H-пиразол-3-амин. Выход: 23 мг, 23 мг ЖХМС м/z = 424,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d_6+CCl_4) δ: 10,20 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,59 (д, 1H), 5,02-4,86 (м, 1H), 4,13-3,98 (м, 2H), 3,97-3,87 (м, 1H), 3,71 (д, 1H), 2,11-2,01 (м, 1H), 2,00-1,87 (м, 1H), 1,84-1,68 (м, 4H), 1,54 (д, 6H), 1,42 (т, 3H), 1,37 (с, 3H).

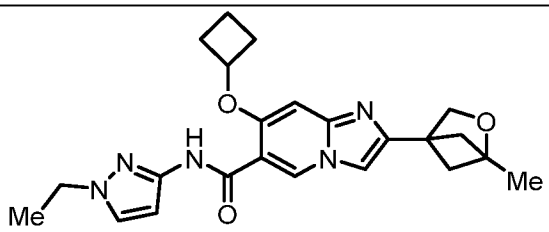
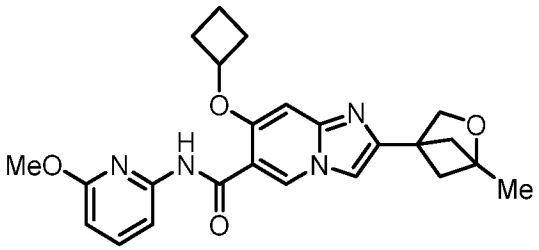
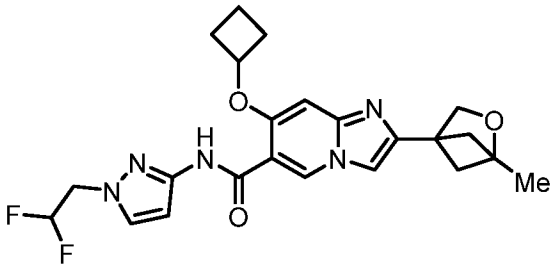
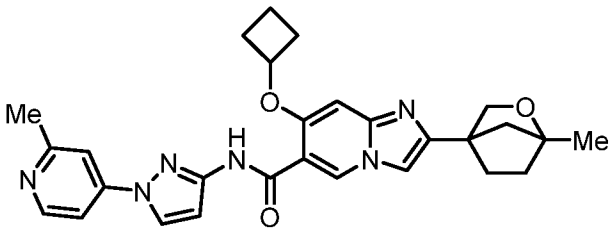
509	N-(6-цианопиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 6-циано-2-аминопиридин. Выход: 8,7 мг, 8,7% ЖХМС m/z = 432,2 $[M+H]^+$
510	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 3-трифторметиланилин. Выход: 24,3 мг, 24,3% ЖХМС м/z = 474,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d_6+CCl_4) δ: 10,23 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,52 (т, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,95-4,83 (м, 1H), 3,99-3,89 (м, 1H), 3,74 (д, 1H), 2,16-2,03 (м, 1H), 2,00-1,91 (м, 1H), 1,87-1,69 (м, 4H), 1,52 (д, 6H), 1,40 (с, 3H).
511	N-(4-этилтиазол-5-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 4-этилтиазол-5-амин. Выход: 13,5 мг, 13,5% ЖХМС м/z = 441,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР(400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,27 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 4,98-4,82 (м, 1H), 4,17-4,06 (м, 1H), 3,97 (д, 1H), 2,85 (к, 2H), 2,22-2,05 (м, 2H), 2,02-1,92 (м, 2H), 1,89-1,78 (м, 2H), 1,60 (д, 6H), 1,49 (с, 3H), 1,38 (т, 3H).
512	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(тиазол-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 2-анинотиазол. Выход: 13,5 мг, 13,5%

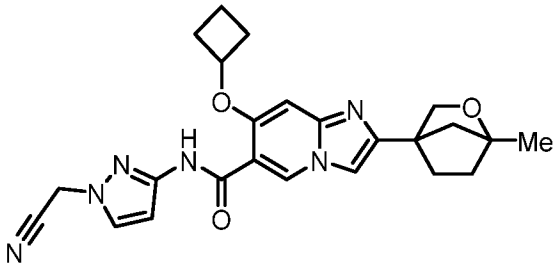
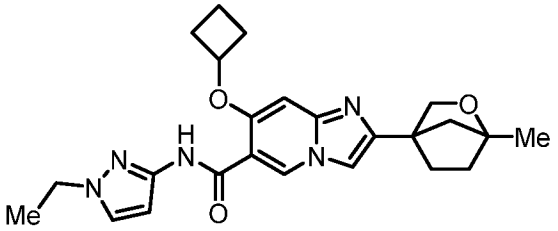
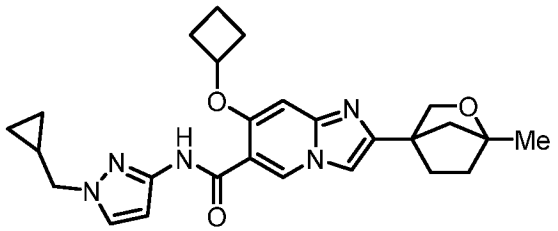
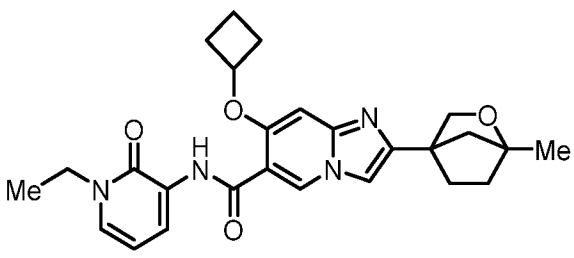
	ЖХМС m/z = 413,1 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР(400 МГц, $CDCl_3$) δ: 11,24 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,89-4,76 (м, 1H), 4,14-4,06 (м, 1H), 3,96 (д, 1H), 2,20-2,05 (м, 2H), 2,02-1,90 (м, 2H), 1,88-1,81 (м, 2H), 1,61 (д, 6H), 1,49 (с, 3H).
513	7-Изопропокси-N-(3-метоксиизотиазол-4-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 3-метоксиизоксазол-4-амин. Выход: 18,8 мг, 18,8% ЖХМС m/z = 443,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d_6+CCl_4) δ: 10,28 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,06-4,95 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99-3,90 (м, 1H), 3,73 (д, 1H), 2,14-2,01 (м, 1H), 2,01-1,88 (м, 1H), 1,88-1,67 (м, 4H), 1,54 (д, 6H), 1,39 (с, 3H).
514	N-(3-(дифторметил)фенил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 3-(дифторметил)анилин. Выход: 16 мг, 16% ЖХМС m/z = 456,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d_6+CCl_4) δ: 10,16 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,10-6,62 (м, 2H), 4,99-4,81 (м, 1H), 3,98-3,90 (м, 1H), 3,74 (д, 1H), 2,16-2,02 (м, 1H), 1,95 (с, 1H), 1,86-1,69 (м, 4H), 1,53 (д, 6H), 1,40 (с, 3H).
515	N-(2,3-дифторфенил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2:2,3-дифторанилин. Выход: 19 мг, 19% ЖХМС m/z = 442,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d_6+CCl_4) δ: 10,33 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,32 (т, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,22-7,12 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,07-6,93 (м, 1H), 5,09-4,95 (м, 1H), 4,00-3,89 (м, 1H), 3,74 (д, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,88-1,66 (м, 4H), 1,54 (д, 6H), 1,40 (с, 3H).
516	N-(4-(дифторметил)тиазол-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид

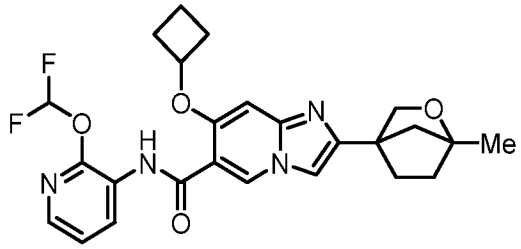
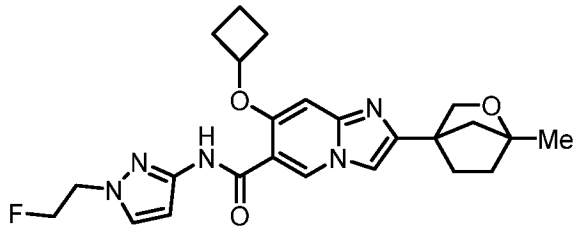
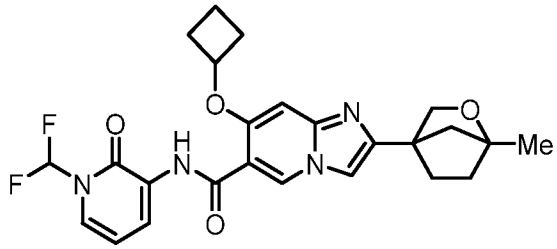
	 Способ B: RNH_2: 4-(дифторметил)тиазол-2-амин Выход: 6,9 мг, 6,9% ЖХ. мс m/z = 463,2 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,09 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 7,74-7,65 (м, 2H), 7,21-6,83 (м, 2H), 4,92-4,76 (м, 1H), 3,98-3,89 (м, 1H), 3,75 (д, 1H), 2,12-1,99 (м, 1H), 1,99-1,86 (м, 1H), 1,86-1,61 (м, 4H), 1,39 (с, 3H), 1,37 (с, 6H).
517	N-(5-фторпиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 5-фтор-2-аминопиридин. Выход: 3,4 мг, 3,4% ЖХМС m/z = 425,2 $[M+H]^+$
518	7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 2-аминопиридин. Выход: 2,8 мг, 2,8% ЖХМС m/z = 407,2 $[M+H]^+$
519	N-(6-(цианометил)пиридин-2-ил)-2-циклопропил-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 6-цианометил-2-аминопиридин ЖХМС m/z = 376,0 $[M+H]^+$.
520	7-Циклобутокси-N-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид

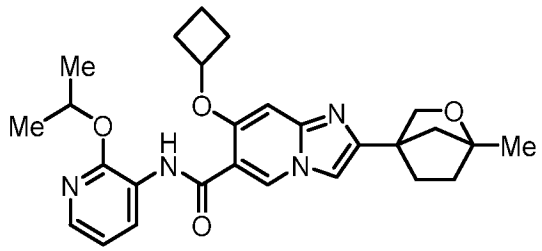
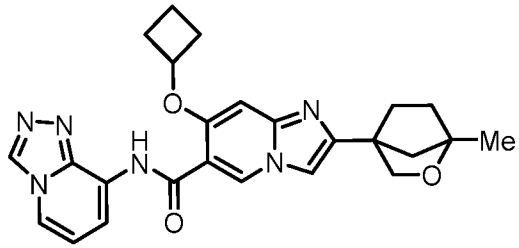
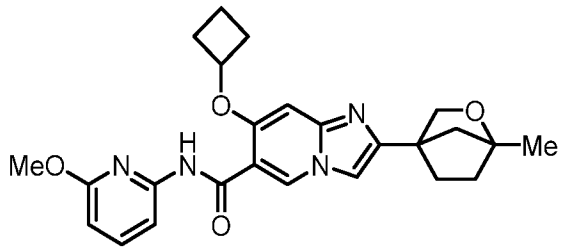
	 Способ B: RNH_2: 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин Выход: 4,2 мг ЖХМС m/z = 485,2 $[M+H]^+$.
521	7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ C: RNH_2: 1-(трифторметил)-1H-пиразол-3-амин Выход: 6,1 мг (8,7%) ЖХМС m/z = 462,0 $[M+H]^+$.
522	7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-амин Выход: 8,4 мг ЖХМС m/z = 485,2 $[M+H]^+$.
523	7-Циклобутокси-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин Выход: 8,3 мг ЖХМС m/z = 444,2 $[M+H]^+$.
524	7-Циклобутокси-N-(1-циклобутил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид

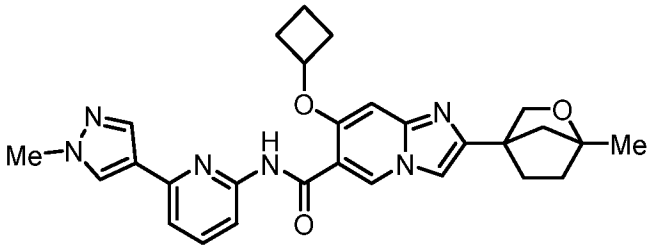
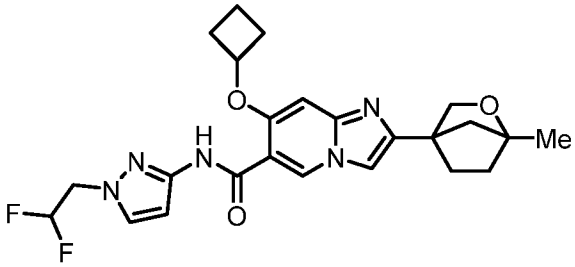
	 Способ A: RNH_2: 1-(циклобутил)-1H-пиразол-3-амин Выход: 4,2 мг ЖХМС m/z = 448,2 $[M+H]^+$.
525	7-Циклобутокси-N-(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-3-амин Выход: 7,1 мг ЖХМС m/z = 448,2 $[M+H]^+$.
526	7-Циклобутокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 2-метоксипиридин-3-амин Выход: 7,2 мг ЖХМС m/z = 435,2 $[M+H]^+$.
527	N-(1-(цианометил)-1H-пиразол-3-ил)-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 1-(цианометил)-1H-пиразол-3-амин Выход: 7 мг ЖХМС m/z = 433,2 $[M+H]^+$.
528	7-Циклобутокси-N-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид

	 Способ A: RNH_2: 1-этил-1H-пиразол-3-амин. Выход: 6,8 мг ЖХМС m/z = 422,2 $[M+H]^+$.
529	7-Циклобутокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 6-метокси-2-аминопиридин. Выход: 5,4 мг ЖХМС m/z = 435,0 $[M+H]^+$.
530	7-Циклобутокси-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-амин Выход: 7 мг ЖХМС m/z = 458,2 $[M+H]^+$.
531	7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-амин Выход: 9,6 мг ЖХМС m/z = 499,2 $[M+H]^+$.
532	N-(1-(цианометил)-1H-пиразол-3-ил)-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид

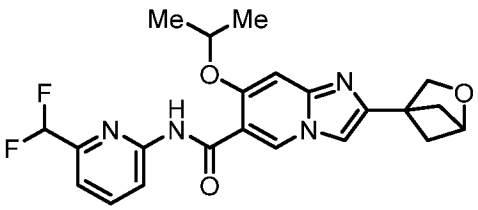
	 Способ A: RNH_2: 1-(цианометил)-1H-пиразол-3-амин. Выход: 7,7 мг ЖХМС м/z = 447,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 500 МГц) δ: 1,35 (с, 3H), 1,64-1,74 (м, 2H), 1,75-1,84 (м, 3H), 1,82-1,94 (м, 2H), 1,98-2,05 (м, 1H), 2,09-2,20 (м, 2H), 2,52-2,56 (м, 2H), 3,72 (д, 1H), 3,89 (дд, 1H), 4,89 (р, 1H), 5,42 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,81 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 8,90 (с, 1H), 10,53 (с, 1H).
533	7-Циклобутокси-N-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 1-этил-1H-пиразол-3-амин. Выход: 7,3 мг ЖХМС m/z = 436,2 $[M+H]^+$.
534	7-Циклобутокси-N-(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 1-циклопропилметил-1H-пиразол-3-амин Выход: 13,4 мг ЖХМС м/z = 462,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 0,32-0,42 (м, 2H), 0,61-0,71 (м, 2H), 1,23-1,34 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,80-1,86 (м, 2H), 1,87-1,95 (м, 2H), 1,96-2,03 (м, 2H), 2,04-2,21 (м, 2H), 2,32-2,46 (м, 2H), 2,59-2,71 (м, 2H), 3,91 (д, 2H), 3,96 (д, 1H), 4,09 (дд, 1H), 4,85 (р, 1H), 6,72-6,84 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 9,00 (с, 1H), 10,20 (с, 1H).
535	7-Циклобутокси-N-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид 

	Способ B: RNH_2: 3-амино-1-этилпиридин-2(1H)-он. Выход: 14,1 мг ЖХМС м/z = 463,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6 + CCl_4, 400 МГц) δ: 1,35 (т, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,70-1,80 (м, 3H), 1,80-1,88 (м, 2H), 1,89-2,13 (м, 3H), 2,56-2,70 (м, 4H), 3,73 (д, 1H), 3,77 (к, 1H), 3,92 (дд, 1H), 4,04-4,07 (м, 1H), 4,97 (р, 1H), 6,24 (т, 1H), 6,77 (с, 1H), 7,30 (дд, 1H), 7,61 (с, 1H), 8,48 (дд, 1H), 9,13 (с, 1H), 10,75 (с, 1H).
536	7-Циклобутокси-N-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 2-(дифторметокси)пиридин-3-амин. Выход: 15,1 мг ЖХМС м/z = 485,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6 + CCl_4, 400 МГц) δ: 1,39 (с, 3H), 1,72-1,87 (м, 5H), 1,90-2,00 (м, 2H), 2,02-2,14 (м, 1H), 2,33-2,44 (м, 2H), 2,60-2,73 (м, 2H), 3,74 (д, 1H), 3,93 (дд, 1H), 5,02 (р, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,53-7,96 (м, 3H), 8,95 (дд, 1H), 9,19 (с, 1H), 10,06 (с, 1H).
537	7-Циклобутокси-N-(1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-3-амин. Выход: 6,6 мг ЖХМС м/z = 454,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 500 МГц) δ: 1,35 (с, 3H), 1,61-1,71 (м, 2H), 1,73-1,80 (м, 3H), 1,82-1,94 (м, 2H), 1,98-2,06 (м, 1H), 2,09-2,20 (м, 2H), 2,53-2,57 (м, 2H), 3,72 (д, 1H), 3,89 (дд, 1H), 4,32 (т, 1H), 4,38 (т, 1H), 4,67 (т, 1H), 4,77 (т, 1H), 4,90 (р, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,81 (с, 1H), 7,69 (с, 2H), 8,92 (с, 1H), 10,41 (с, 1H).
538	7-Циклобутокси-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 3-амино-1-(дифторметил)пиридин-2(1H)-он Выход: 13,9 мг ЖХМС м/z = 485,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 500 МГц) δ: 1,35 (с, 3H), 1,63-1,74 (м, 2H), 1,74-1,83 (м, 3H), 1,83-1,94 (м, 2H), 1,98-2,04 (м, 1H), 2,40-2,45

	(м, 2H), 2,55-2,59 (м, 2H), 3,73 (д, 1H), 3,90 (дд, 1H), 5,01 (р, 1H), 6,54 (т, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,57 (дд, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,99 (т, 1H), 8,54 (дд, 1H), 9,19 (с, 1H), 10,68 (с, 1H).
539	7-Циклобутокси-N-(2-изопропоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 2-изопропоксипиридин-3-амин. Выход: 13,9 мг ЖХМС м/z = 477,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 1,43 (д, 6H), 1,49 (с, 3H), 1,78-1,90 (м, 3H), 1,95-2,02 (м, 2H), 2,03-2,21 (м, 3H), 2,34-2,48 (м, 2H), 2,59-2,70 (м, 2H), 3,97 (д, 1H), 4,10 (дд, 1H), 4,89 (р, 1H), 5,51 (гепт, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,93 (дд, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,90 (дд, 1H), 8,73 (дд, 1H), 8,96 (с, 1H), 9,83 (с, 1H).
540	N-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-амин Выход: 6,1 мг ЖХМС m/z = 459,2 $[M+H]^+$.
541	7-Циклобутокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид  Способ B: RNH_2: 6-метокси-2-аминопиридин. Выход: 11,7 мг ЖХМС м/z = 449,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 1,49 (с, 3H), 1,81-1,85 (м, 1H), 1,86-1,89 (м, 1H), 1,91-1,94 (м, 1H), 1,98-2,02 (м, 1H), 2,02-2,13 (м, 3H), 2,13-2,21 (м, 1H), 2,38-2,52 (м, 2H), 2,68 (тдд, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,97 (д, 1H), 4,10 (дд, 1H), 4,91 (р, 1H), 6,52-6,59 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,64 (т, 1H), 7,89 (д, 1H), 9,02 (с, 1H), 10,49 (с, 1H).
542	7-Циклобутокси-N-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

	 Способ B: RNH_2: 1-метил-1H-пиразол-3-амин. Выход: 4,2 мг ЖХМС m/z = 499,2 $[M+H]^+$.
543	7-Циклобутокси-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  Способ A: RNH_2: 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-амин Выход: 7,3 мг ЖХМС m/z = 472,2 $[M+H]^+$.

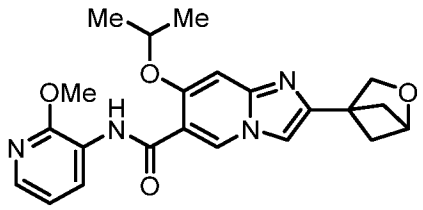
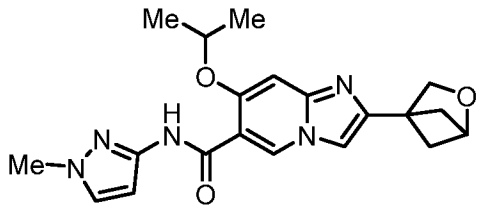
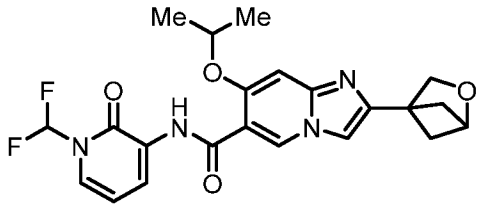
Пример 544: 2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



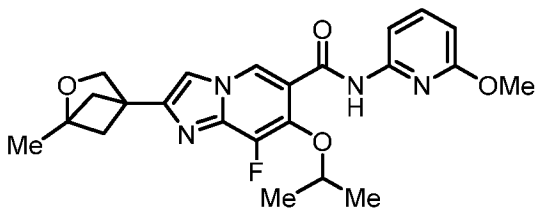
HATU (151 мг, 0,397 ммоль), DIPEA (128 мг, 0,992 ммоль) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амин (52,4 мг, 0,364 ммоль) добавляли к раствору 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 307, 100 мг, 0,331 ммоль) в ДМФА (1 мл), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 25 мл). Объединенные органические фазы промывали H_2O (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали преп-ВЭЖХ-L (градиент: 60–100%) с получением 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (32,8 мг, 23%). ЖХМС м/z = 429,2 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 10,82 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,03 (т, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,85 (т, 1H), 4,95-4,83 (м, 1H), 4,54 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,09-2,05 (м, 2H), 1,73-1,68 (м, 2H), 1,40 (д, 6H).

Пример 545-547.

Указанные в заголовке соединения получали используя метод, аналогичный тому, который был описан для примера 544.

Пример	Наименование/Структура/Данные
545	2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ЖХМС м/z = 409,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 10,24 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,72 (дд, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,04 (дд, 1H), 5,10-4,97 (м, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 2,15-2,06 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 2H), 1,48 (д, 6H).
546	2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ЖХМС м/z = 382,4 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 10,34 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,54 (д, 1H), 4,94-4,80 (м, 1H), 4,54 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,09-2,04 (м, 2H), 1,73-1,67 (м, 2H), 1,38 (д, 6H).
547	2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  ЖХМС м/z = 445,4 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 10,63 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,20-7,83 (м, 2H), 7,60 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,56 (т, 1H), 5,13 (р, 1H), 4,62 (с, 1H), 3,88 (с, 2H), 2,23 (д, 2H), 1,83-1,78 (м, 2H), 1,53 (д, 6H).

Пример-548: 8-Фтор-7-изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат



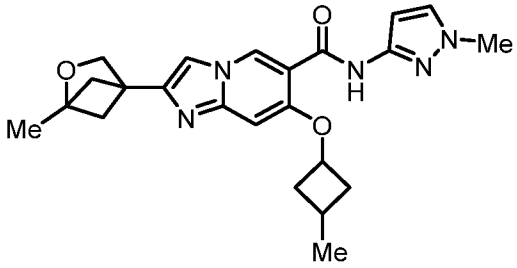
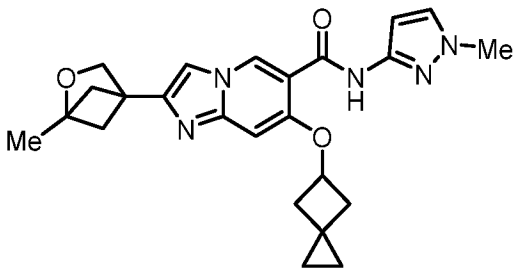
.ТФУ

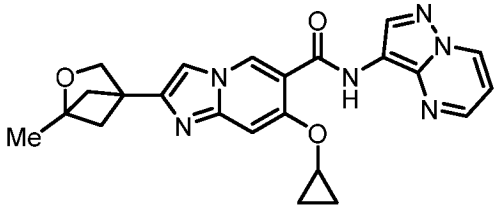
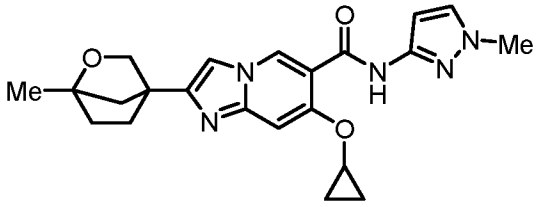
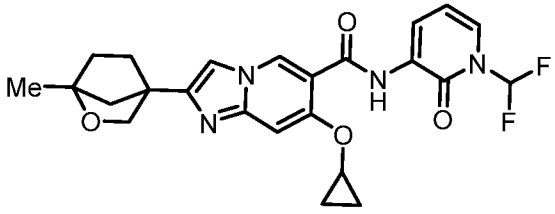
6-Метоксипиридин-2-амин (14,5 мг, 0,117 ммоль) добавляли к раствору 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 127, 30 мг,

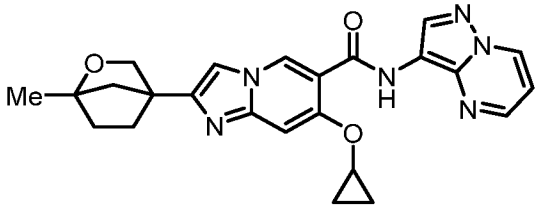
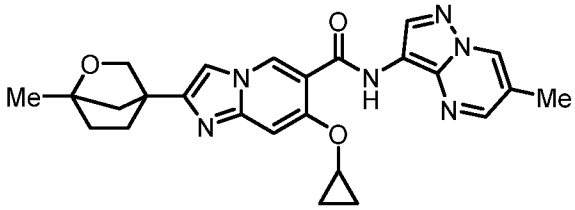
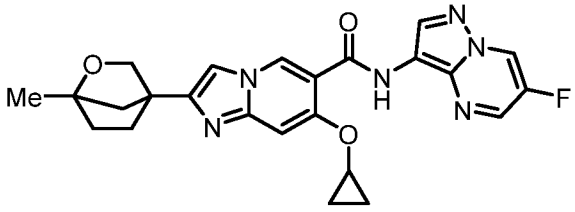
0,090 ммоль), HATU (47,9 мг, 0,126 ммоль) и DIPEA (37,0 мг, 0,286 ммоль) в ДМФА (0,9 мл), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и неочищенное твердое вещество очищали преп-ВЭЖХ-D с получением 8-фтор-7-изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетата. ЖХМС м/z = 441,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,41 (д, 3H), 1,43 (с, 2H), 1,79 (дд, 1H), 2,04 (дд, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,90 (с, 2H), 4,66-4,79 (м, 1H), 6,55-6,70 (м, 1H), 7,72-7,87 (м, 2H), 7,93-8,04 (м, 1H), 9,02 (с, 1H), 10,55 (с, 1H).

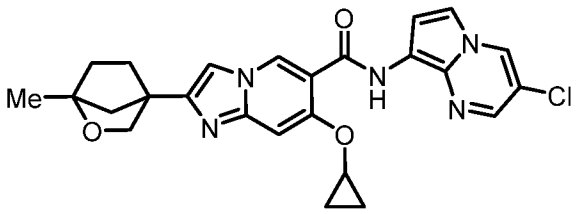
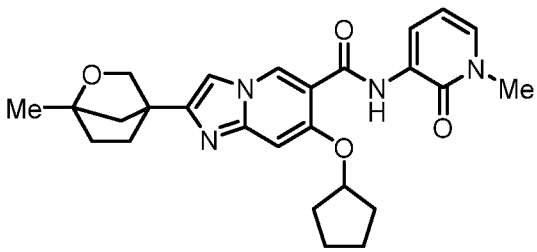
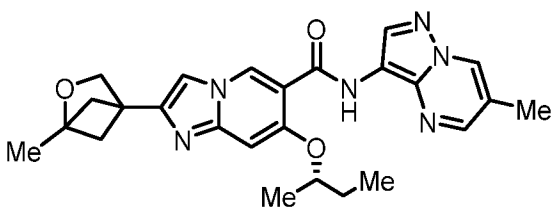
Пример 549-560.

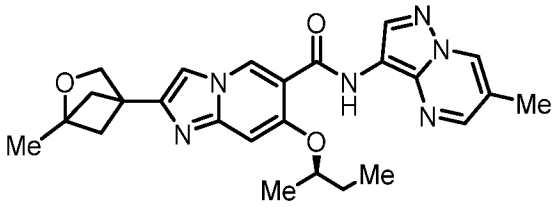
Соединения, указанные в следующей таблице, получали из подходящей карбоновой кислоты (RCO_2H) и подходящего амина (RNH_2), следуя методике, аналогичной той, которая была описана в примере 548. Соединения, очищенные методом преп-ВЭЖХ, отмечены в таблице.

№ получения	Наименование/структура	Данные
549	N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-(3-метилциклобутокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-(3-метилциклобутокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 329) RNH_2: 1-метилпиразол-3-амин. Преп-ВЭЖХ-J	ЖХМС m/z = 422,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD-d_4) δ: 1,27 (д, 3H), 1,48-1,52 (м, 3H), 1,87 (дд, 2H), 2,09 (дд, 2H), 2,32 (тд, 1H), 2,47-2,67 (м, 2H), 2,77-2,89 (м, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,81-3,87 (м, 3H), 3,99 (с, 2H), 5,13 (т, 1H), 6,65-6,74 (м, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,68 (с, 1H), 9,02 (с, 1H)
550	N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-(спиро[2,3]гексан-5-илокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-(спиро[2,3]гексан-5-илокси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 330) RNH_2: 1-метилпиразол-3-амин. Преп-ВЭЖХ-J	ЖХМС м/z = 434,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 0,60-0,66 (м, 2H), 0,53-0,58 (м, 2H) 1,50 (с, 3H), 1,86 (дд, 2H), 2,09 (дд, 2H), 2,64 (д, 4H), 3,84 (с, 3H), 4,00 (с, 2H), 5,18-5,25 (м, 1H), 6,68 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 9,03 (с, 1H).

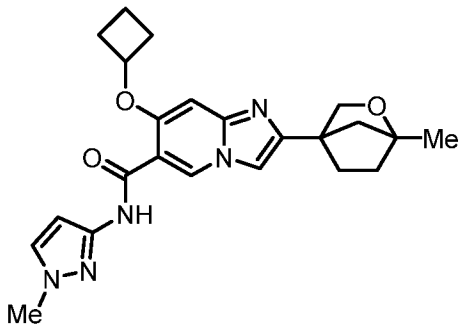
551	7-Циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 363) RNH_2: пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин Преп-ВЭЖХ-D	ЖХМС m/z = 431,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,97-1,02 (м, 2H), 1,02-1,07 (м, 2H), 1,44 (с, 4H), 1,74-1,81 (м, 2H), 1,97-2,05 (м, 2H), 3,89 (с, 2H), 7,04-7,10 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,56-8,59 (м, 1H), 8,72 (с, 1H), 9,10 (д, 1H), 9,14 (с, 1H), 10,16 (с, 1H),
552	7-Циклопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 327) RNH_2: 1-метилпиразол-3-амин Преп-ВЭЖХ-D	ЖХМС m/z = 408,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ : 1,03- 1,13 (м, 4H), 1,51 (с, 3H), 1,85-2,01 (м, 2H), 2,07 (с, 2H), 2,20 (тд, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,98-4,01 (м, 1H), 4,03-4,07 (м, 1H), 4,25-4,32 (м, 1H), 6,68 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 9,14 (с, 1H)
553	7-Циклопропокси-N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 327) RNH_2: 3-амино-1-(дифторметил)пиридин-2-она гидрохлорид Преп-ВЭЖХ-F	ЖХМС м/z = 471,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,95-1,00 (м, 2H), 1,07-1,12 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 1,66-1,74 (м, 1H), 1,77-1,88 (м, 3H), 1,92-2,00 (м, 1H), 2,03-2,12 (м, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,94 (дд, 1H), 4,26 (шир. с, 1H), 6,51-6,59 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,83-8,16 (м, 2H), 8,51 (дд, 1H), 9,24 (шир. с, 1H), 10,47 (с, 1H)

554	7-Циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 327) RNH_2: пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин Преп-ВЭЖХ-F	ЖХМС m/z = 445,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,97-1,02 (м, 2H), 1,02-1,07 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,65-1,74 (м, 1H), 1,77-1,81 (м, 1H), 1,82-1,86 (м, 2H), 1,91-2,00 (м, 1H), 2,04-2,14 (м, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,92-3,98 (м, 1H), 4,20-4,28 (м, 1H), 7,06-7,10 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,56-8,59 (м, 1H), 8,72 (с, 1H), 9,10 (д, 1H), 9,13 (с, 1H), 10,16 (с, 1H).
555	7-Циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 327) RNH_2: 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин Преп-ВЭЖХ-D	ЖХМС m/z = 459,3 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,08-1,15 (м, 2H), 1,18-1,25 (м, 2H), 1,51 (с, 3H), 1,84-2,02 (м, 2H), 2,08 (с, 2H), 2,16-2,27 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 3,98-4,03 (м, 1H), 4,04-4,10 (м, 1H), 4,34-4,41 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 9,29 (с, 1H)
556	7-Циклопропокси-N-(6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 327)	ЖХМС m/z = 463,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,08-1,16 (м, 2H), 1,17- 1,25 (м, 2H), 1,51 (с, 3H), 1,86-2,01 (м, 2H), 2,08 (с, 2H), 2,16-2,28 (м, 2H), 3,98-4,03 (м, 1H), 4,03-4,08 (м, 1H), 4,34-4,42 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,69 (д, 1H),

	RNH_2: 6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин Преп-ВЭЖХ-D	8,78 (с, 1H), 9,09-9,14 (м, 1H), 9,29 (с, 1H)
557	N-(3-хлорпирроло[1,2-a]пиримидин-8-ил)-7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат  .ТФУ RCO_2H: 7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 327) RNH_2: 6-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин Преп-ВЭЖХ-D	ЖХМС m/z = 479,1 $[M+H]^+$ ^{1}НЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: Н ЯМР (500 МГц, MeOH-d4) δ :1,79-1,85 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,48-2,58 (м, 1H), 2,59-2,69 (м, 1H), 2,71-2,80 (м, 2H), 2,80-2,99 (м, 2H), 4,63-4,68 (м, 1H), 4,73-4,78 (м, 1H), 5,09-5,16 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,76-8,94 (м, 1H), 9,46 (д, 1H), 9,55 (с, 1H), 10,02 (с, 1H), 10,38 (с, 1H).
558	7-(Циклопентилокси)-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид  RCO_2H: 7-циклопентилокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 328) RNH_2: 3-амино-1-метилпиридин-2-он Преп-ВЭЖХ-J	ЖХМС m/z = 463,2 $[M+H]^+$ ^{1}Н ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,49 (с, 3H), 1,69-1,81 (м, 2H), 1,83-2,04 (м, 2H), 2,05 (с, 2H), 2,13-2,26 (м, 5H), 2,28-2,37 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,95-3,99 (м, 1H), 4,00-4,05 (м, 1H), 5,26-5,38 (м, 1H), 6,39 (т, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H), 9,35 (с, 1H)
559	(S)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид 	ЖХМС м/z = 461,2 $[M+H]^+$; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,11 (т, 3H), 1,60 (д, 3H), 1,87-2,01 (м, 3H), 2,07-2,23 (м, 3H), 2,40 (с, 3H), 3,04 (к, 1H), 4,03 (с, 2H), 7,07 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 9,19 (с, 1H)

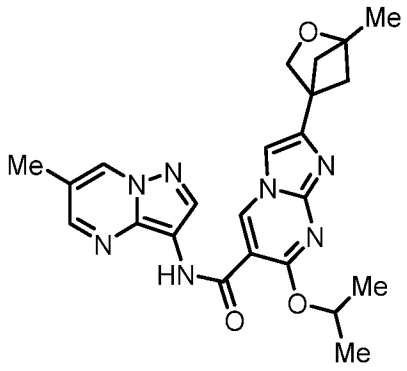
	RCO_2H: (S)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 325) RNH_2: 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин Преп-ВЭЖХ-F	
560	(R)-1-(7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)этан-1-он  RCO_2H: (R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (Метод получения 326) RNH_2: 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин Преп-ВЭЖХ-F	ЖХМС m/z = 461,2 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,05-1,15 (м, 4H), 1,30 (т, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,59 (д, 3H), 1,83-2,02 (м, 3H), 2,07-2,25 (м, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,99-3,10 (м, 2H), 4,02 (с, 2H), 7,02 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,43 (с, 3H), 8,65 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 9,15 (с, 1H).

Пример 561: 7-Циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



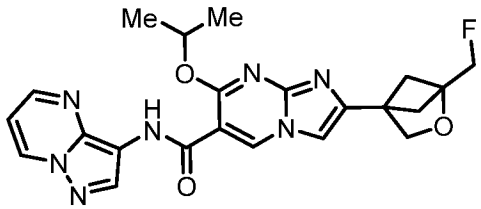
HATU (30,9 мг, 0,081 ммоль) и DIPEA (29,9 мг, 0,231 ммоль) добавляли к раствору 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 296, 40 мг, 0,077 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-3-амина (18 мг, 0,185 ммоль) в ДМФА (1,5 мл), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. Смесь выпаривали досуха в вакууме, и остаток разделяли между EtOAc и H_2O. Объединенные органические фазы выпаривали досуха, и остаток очищали хроматографией с нормальной фазой (24 г, EtOAc/EtOH, от 1/0 до 7/1) с получением 7-циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида в виде белого твердого вещества (26 мг, 80%). ЖХМС м/z = 422,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,48 (с, 3H), 1,78-2,24 (м, 9H), 2,34-2,49 (м, 2H), 2,58-2,77 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,93 (д, 1H), 4,05 (дд, 1H), 5,03 (квин, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,80 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,68 (с, 1H), 9,03 (с, 1H).

Пример 562: 7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



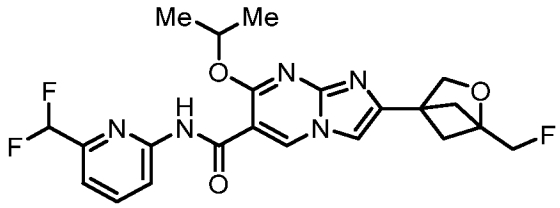
T3P® (50% масс. в EtOAc, 5,03 г, 7,90 ммоль) добавляли к смеси 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 128, 501 мг, 1,58 ммоль) и 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина гидрохлорида (379 мг, 2,05 ммоль) в пиридине (7,9 мл) при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и разбавляли EtOAc и H_2O и экстрагировали ДХМ (5x). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc/EtOH (3:1) в гептанах) с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида (202 мг, 28,5%). ЖХМС m/z = 448,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,55 (с, 3H), 1,66 (д, 7H) 1,98 (дд, 2H), 2,17 (шир. с, 2H), 2,42 (д, 4H), 4,10 (с, 2H), 5,78-5,96 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,83 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 10,41 (шир. с, 1H)

Пример 563: 2-(1-(Фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



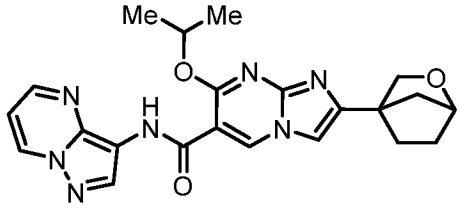
T3P® (50% масс. в EtOAc, 712 мг, 1,12 ммоль) добавляли к смеси 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 311, 75 мг, 0,224 ммоль) и пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина (42 мг, 0,313 ммоль) в пиридине (2 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали преп-ВЭЖХ-F (градиент: 5–95%) с получением 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида (24,4 мг, 24%). ЖХМС m/z = 452,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,57 (д, 6H), 1,81-1,91 (м, 2H), 2,12-2,22 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 4,71 (д, 2H), 5,56 (дт, 1H), 7,09 (дд, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,53-8,62 (м, 1H), 8,73-8,82 (м, 1H), 9,07-9,17 (м, 1H), 9,48 (с, 1H), 10,35 (с, 1H).

Пример 564: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



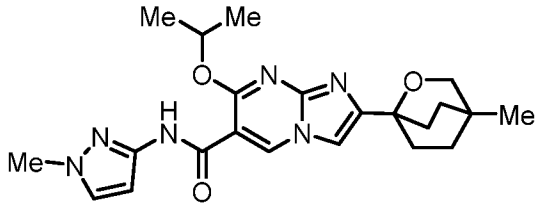
T3P® (50% масс. в EtOAc, 920 мг, 1,45 ммоль) добавляли к смеси 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 311, 97 мг, 0,289 ммоль) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амина (68 мг, 0,376 ммоль) в пиридин (1,22 мл), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали преп-ВЭЖХ-F (градиент, 5–95%) с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида (94,1 мг, 70%). ЖХМС м/z = 462,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,45 (шир. д, 6H), 1,86-1,94 (м, 2H), 2,20 (шир. д, 2H), 3,99 (с, 2H), 4,66-4,79 (м, 2H), 5,44 (дт, 1H), 6,79-7,06 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,10 (т, 1H), 8,35 (шир. с, 1H), 9,40 (с, 1H), 10,89 (шир. с, 1H).

Пример 565: 2-(2-Оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



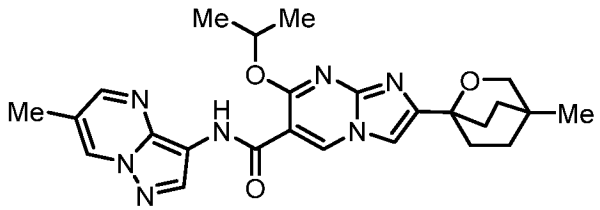
Смесь 1-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2-бромэтан-1-она (Метод получения 170, 16,5 мг, 0,075 ммоль), 2-амино-4-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (Метод получения 373, 15 мг, 0,048 ммоль) и $NaHCO_3$ (14,4 мг, 0,171 ммоль) в MeCN (0,6 мл) и толуоле (0,4 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором, и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы выпаривали досуха, и остаток очищали колоночной хроматографией (12 г, 100% EtOAc) с получением 2-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (7,6 мг, 36%). ЖХМС м/z = 434,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOH-d_4) δ: 9,41 (с, 1H), 8,86 (дд, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,54 (дд, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,03 (дд, 1H), 5,84-5,63 (м, 1H), 4,52 (с, 1H), 3,96 (дд, 1H), 3,87 (д, 1H), 2,23-1,83 (м, 6H), 1,68 (д, 6H).

Пример 566: 7-Изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



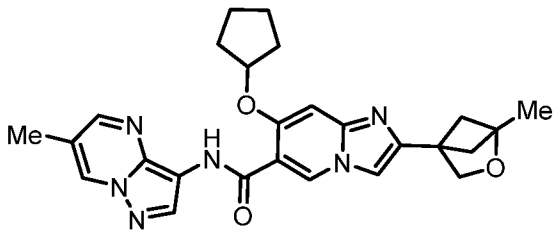
T3P® (50% масс. в EtOAc, 903 мг, 1,42 ммоль) добавляли к смеси 7-изопропокси-2-(4-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 312, 98 мг, 0,284 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-3-амина (38,6 мг, 0,397 ммоль) в пиридине (1 мл), и реакционную смесь перемешивали 2 ч при комн. темп. Смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали EtOAc (3x), сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением 7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида (39,9 мг, 33%), ЖХМС m/z = 425,3 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,10 (с, 3H), 1,49 (д, 6H), 1,61–1,73 (м, 2H), 1,85-1,97 (м, 4H), 2,09-2,18 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 4,04 (с, 2H), 5,67-5,78 (м, 1H), 6,67 (д, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,22 (д, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,01 (с, 1H).

Пример 567: 7-Изопропокси-2-(4-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



T3P® (50 % масс. в EtOAc, 903 мг, 1,42 ммоль) добавляли к смеси 7-изопропокси-2-(4-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 312, 98 мг, 0,284 ммоль) и 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина (58,9 мг, 0,397 ммоль) в пиридин (1 мл), и реакционную смесь перемешивали 2 ч при комн. темп. Смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали EtOAc (3x), сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением 7-изопропокси-2-(4-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида (31 мг, 20,7%). ЖХМС м/z = 476,3 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,10 (с, 3H), 1,56 (д, 6H), 1,64-1,73 (м, 2H), 1,88-1,97 (м, 4H), 2,10-2,21 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 4,04-4,08 (м, 2H), 5,77 (спт, 1H), 7,11 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 10,34 (с, 1H).

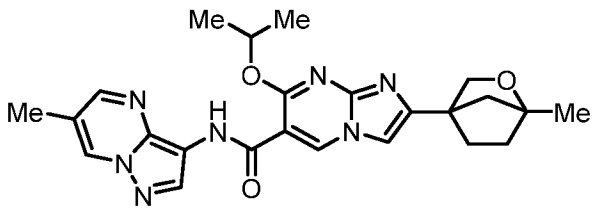
Пример 568: 7-(Циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



DIPEA (37,75 мг, 0,292 ммоль) и HATU (58,5 мг, 0,153 ммоль) добавляли к 7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоте (Метод получения 310, 50 мг, 0,146 ммоль) в ДМФА (5 мл). К ней добавляли 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин (26,0 мг, 0,175 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха, и остаток очищали преп-ВЭЖХ-F (градиент, 10-70%) с получением 7-(циклопентилокси)-2-(1-метил-

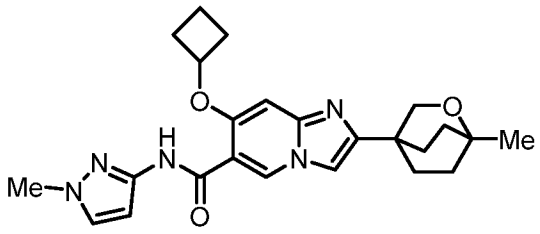
2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (23 мг, 33%). ЖХМС м/z = 473 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 10,38 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,94 (д, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,21 (шир. с, 1H), 3,89 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,07-2,19 (м, 4H), 2,00 (дд, 2H), 1,82-1,95 (м, 2H), 1,76 (дд, 2H), 1,61-1,74 (м, 1H), 1,68 (шир. с, 1H), 1,43 (с, 3H).

Пример 569: 7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



К смеси 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 345, 44,8 мг, 0,100 ммоль, 2NaCl) и 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина (17,8 мг, 0,120 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (40,0 мг, 0,105 ммоль) и DIPEA (38,78 мг, 0,300 ммоль), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O и MeCN/EtOAc. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой, EtOAc/MeCN с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (16 мг). Фильтрат отделяли и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы выпаривали досуха и остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, EtOAc/EtOH; 7/1) с получением твердого вещества, которое объединяли с твердым телом выше с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (50 мг). ЖХМС м/z = 462,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 9,40 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,68 (дд, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 5,75 (квин, 1H), 4,07 (дд, 1H), 3,94 (д, 1H), 2,43 (д, 3H), 1,76-2,24 (м, 6H), 1,67 (д, 6H), 1,48 (с, 3H).

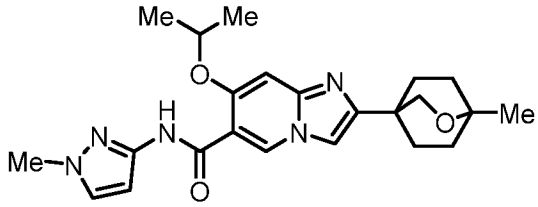
Пример 570: 7-Циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



HATU (54,9 мг, 0,144 ммоль) и DIPEA (53,1 мг, 0,412 ммоль) добавляли к раствору 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 297, 67 мг, 0,137 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-3-амина (22 мг, 0,226 ммоль) в ДМФА (1 мл), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Смесь выпаривали досуха *в вакууме*, и остаток разделяли между EtOAc и H2O. Объединенные органические фазы выпаривали досуха, и остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, EtOAc/EtOH, от 1/0 до 7/1) с получением 7-циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида в виде белого твердого вещества (51 мг, 85%). ЖХМС м/z = 436,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,16 (с, 3H), 1,74-

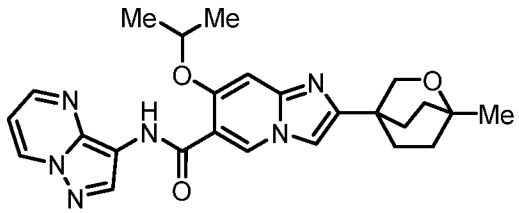
2,09 (м, 8H), 2,10-2,27 (м, 2H), 2,29-2,49 (м, 2H), 2,57-2,75 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 4,00-4,11 (м, 2H), 4,94-5,08 (м, 1H), 6,69 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 9,02 (с, 1H).

Пример 571: 7-Изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



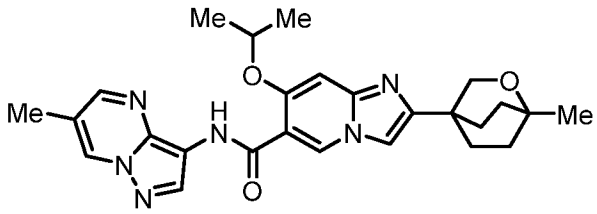
T3P® (50% масс. в EtOAc, 923 мг, 1,45 ммоль) добавляли к смеси 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 309, 100 мг, 0,290 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-3-амина (33,8 мг, 0,348 ммоль) в пиридине (1 мл), и реакционную смесь перемешивали 2 ч при комн. темп. Смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали EtOAc (3x), сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (54,7 мг, 44%). ЖХМС m/z = 424,3 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,19 (с, 3H), 1,56-1,62 (м, 6H), 1,70-1,83 (м, 2H), 1,93-2,04 (м, 4H), 2,15-2,25 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,13 (с, 2H), 4,79 (дт, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,28-7,32 (м, 2H), 9,01 (с, 1H), 10,26 (с, 1H).

Пример 572: 7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



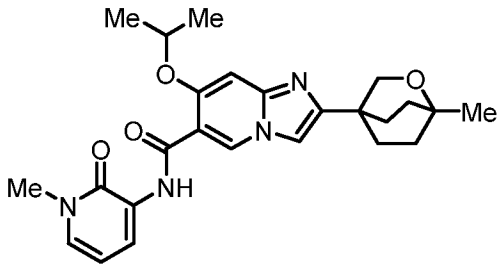
T3P® (50% масс. в EtOAc, 923 мг, 1,45 ммоль) добавляли к смеси 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 309, 100 мг, 0,290 ммоль) и пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина (46,7 мг, 0,348 ммоль) в пиридине (1 мл), и реакционную смесь перемешивали 2 ч при комн. темп. Смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали EtOAc (3x), сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (30 мг, 22%). ЖХМС m/z = 461,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,20 (с, 3H), 1,67 (д, 6H), 1,74-1,89 (м, 2H), 1,93-2,10 (м, 4H), 2,18-2,28 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 4,82-4,94 (м, 1H), 6,83 (дд, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 8,41 (дд, 1H), 8,63 (дд, 1H), 8,97 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 10,58 (с, 1H).

Пример 573: 7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



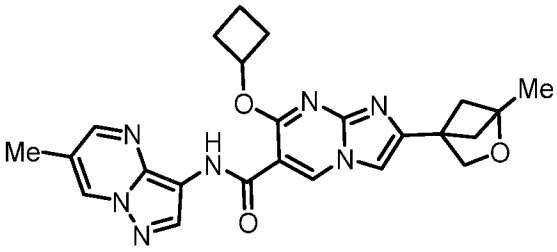
T3P® (50 % масс. в EtOAc, 943 мг, 1,52 ммоль) добавляли к смеси 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 309, 100 мг, 0,290 ммоль) и 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина (51,6 мг, 0,348 ммоль) в пиридине (1 мл), и реакционную смесь перемешивали 2 ч при комн. темп. Смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали EtOAc (3x), сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (26,8 мг, 19%). ЖХМС м/z = 475,3 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,11 (с, 3H), 1,60 (д, 6H), 1,67-1,78 (м, 2H), 1,88-2,05 (м, 4H), 2,13 (шир. д, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,65 (квин, 1H), 4,05 (с, 2H), 4,90 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,76 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 10,41 (шир. с, 1H).

Пример 574: 7-Изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



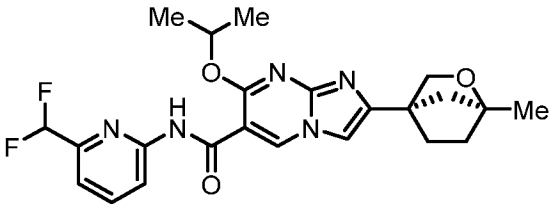
T3P® (50 % масс. в EtOAc, 923 мг, 1,45 ммоль) добавляли к смеси 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 309, 100 мг, 0,290 ммоль) и 3-амино-1-метилпиридин-2-она (43,2 мг, 0,348 ммоль) в пиридине (1 мл), и реакционную смесь перемешивали 2 ч при комн. темп. Смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали EtOAc (3x), сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (94 мг, 72%). ЖХМС м/z = 451,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,18 (с, 3H), 1,55-1,65 (м, 6H), 1,70-1,84 (м, 2H), 1,90-2,02 (м, 4H), 2,15-2,29 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 4,09-4,13 (м, 2H), 4,81 (дт, 1H), 6,21-6,29 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,03 (дт, 1H), 7,22-7,26 (м, 1H), 8,58 (дт, 1H), 8,92-9,01 (м, 1H), 10,79 (шир. с, 1H).

Пример 575: 7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид

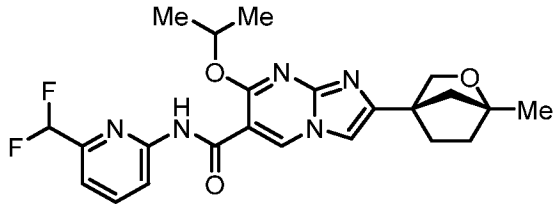


К раствору 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 313, 50 мг, 0,152 ммоль) и 6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амина (67,5 мг, 0,455 ммоль) в T3P® (50% масс. в EtOAc, 3 мл) добавляли пиридин (3 мл), и смесь перемешивали при 15 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха *в вакууме*, и остаток разбавляли водой (10 мл) и pH приводили до нужного значения с помощью водн. $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3х 20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали преп-ВЭЖХ-А (градиент, 49-69%) с получением 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида в виде белого твердого вещества (10,1 мг, 14%). ЖХМС м/z = 460,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 9,36 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 5,60-5,54 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 2,75-2,65 (м, 2H), 2,62–2,51 (м, 2H), 2,40 (с.3H), 2,14-2,09 (м, 2H), 2,06–2,00 (м, 1H), 1,91-1,83 (м, 3H), 1,50 (с, 3H).

Пример 576 и 577: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



и



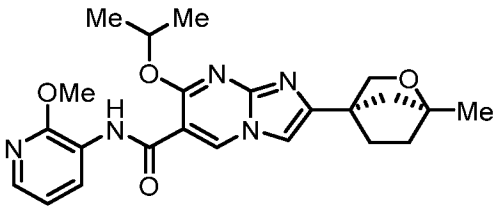
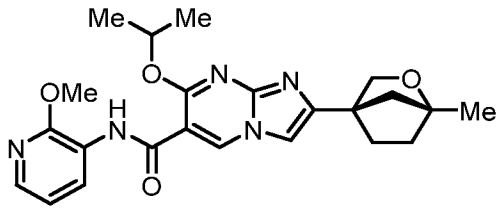
*Стереохимию произвольно присваивали.

N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид получали из N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (55,5 мг, 0,121 ммоль, Пример 247) хиральной СФХ хроматографией (LUX Cellulose-4 LC 30х250 мм, 5 мкм; 50% MeOH в CO_2).

*Пик 1: Пример 576: Выход 19 мг, 34%; ЖХМС м/z = 458,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,54 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,90 (т, 1H), 7,42 (д, 1H), 6,25-6,74 (м, 1H), 5,79 (тд, 1H), 4,12 (дд, 1H), 3,96 (д, 1H), 1,73-2,31 (м, 6H), 1,60 (д, 6H), 1,48 (с, 3H).

*Пик 2: Пример 577: Выход 15 мг, 27%; ЖХМС м/z = 458,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,54 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,81-7,96 (м, 1H), 7,42 (д, 1H), 6,28-6,71 (м, 1H), 5,70-5,85 (м, 1H), 4,12 (дд, 1H), 3,96 (д, 1H), 1,77-2,26 (м, 6H), 1,60 (д, 6H), 1,48 (с, 3H).

Пример 578 и пример 579: 7-Изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид и 7-изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид


и


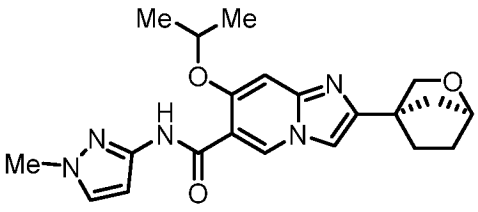
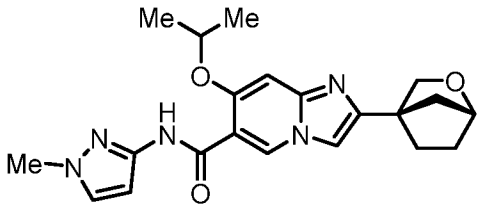
*Стереохимию произвольно присваивали.

7-Изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид и 7-изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид получали из 7-изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида (Пример 248, 57 мг, 0,130 ммоль) хиральной СФХ хроматографией (CHIRALPAK AD-H 30x250 мм 5 мкм; 50% MeOH в CO_2).

*Пик 1: Пример 578): Выход 20 мг, 35%; ЖХМС м/z = 438,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,25 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,80 (дд, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,92-7,04 (м, 1H), 5,89 (спт, 1H), 4,10-4,15 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,96 (д, 1H), 1,74-2,28 (м, 6H), 1,57 (д, 6H), 1,48 (с, 3H).

*Пик 2: Пример 579: Выход 20 мг, 35%; ЖХМС м/z = 438,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,25 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,80 (дд, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,96 (дд, 1H), 5,89 (спт, 1H), 4,12 (дд, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,96 (д, 1H), 1,73-2,26 (м, 6H), 1,57 (д, 6H), 1,48 (с, 3H).

Пример 580 и 581: 2-((1S,4R)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 2-((1R,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид


и


*Стереохимию произвольно присваивали.

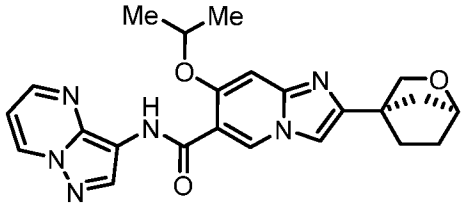
2-((1S,4R)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 2-((1R,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид получали из 2-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-

изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (Пример 415, 58,9 мг, 0,148 ммоль) хиральной СФХ хроматографией (CHIRALPAK IB 30x250 мм, 5 мкм; 50% MeOH CO_2).

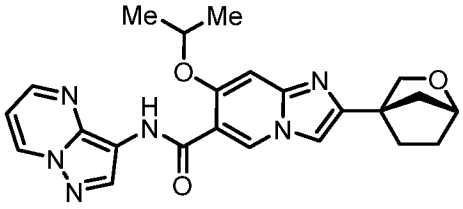
*Пик 1: Пример 580: Выход 22 мг, 37%; ЖХМС м/z = 396,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,24 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,29 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 4,72-4,92 (м, 1H), 4,52 (с, 1H), 3,99 (дд, 1H), 3,90 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 1,77-2,21 (м, 6H), 1,58 (д, 6H).

*Пик 2: Пример 581: Выход 22 мг, 37%; ЖХМС м/z = 396,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,24 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,29 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 4,73-4,88 (м, 1H), 4,52 (с, 1H), 3,99 (дд, 1H), 3,90 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 1,81-2,22 (м, 6H), 1,58 (д, 6H).

Пример 582 и пример 583: 2-((1S,4R)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 2-((1R,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



и



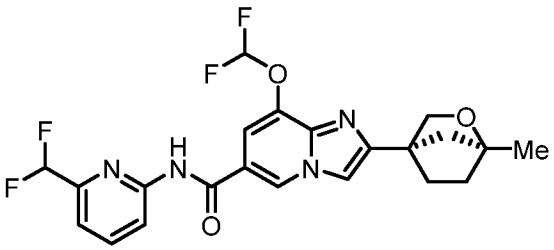
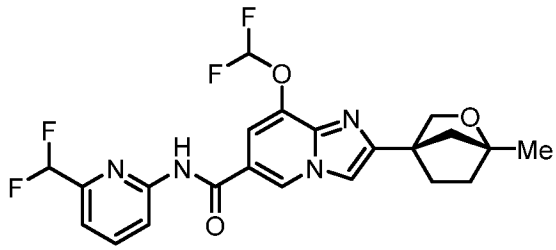
*Стереохимию произвольно присваивали.

2-((1S,4R)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 2-((1R,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид получали из 2-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (Пример 416, 58,9 мг, 0,148 ммоль) хиральной СФХ хроматографией (CHIRALPAK IB 30x250 мм 5 мкм; 50% MeOH в CO_2).

*Пик 1: Пример 582: Выход 17,3 мг, 28%; ЖХМС м/z = 433,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,57 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H), 8,40 (дд, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,98-7,10 (м, 1H), 6,81 (дд, 1H), 4,87 (тд, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,01 (дд, 1H), 3,91 (д, 1H), 1,79-2,26 (м, 6H), 1,66 (д, 6H).

*Пик 2: Пример 583: Выход 17,2 мг, 28%; ЖХМС м/z = 433,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,57 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H), 8,40 (дд, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,96-7,05 (м, 1H), 6,81 (дд, 1H), 4,76-4,95 (м, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,01 (дд, 1H), 3,91 (д, 1H), 1,77-2,23 (м, 6H), 1,66 (д, 6H).

Пример 584 и 585: 8-(Дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 8-(дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид


и


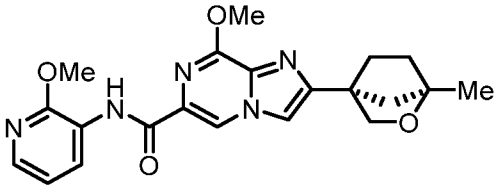
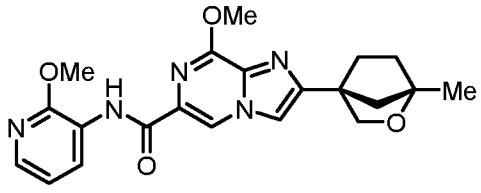
*Стереохимию произвольно присваивали.

8-(Дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 8-(дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид получали из 8-(дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (Пример 251, 90 мг, 0,208 ммоль) хиральной СФХ хроматографией (CHIRALPAK AH-H 30x250 мм 5 мкм; 40% MeOH в CO_2).

*Пик 1: Пример 584: Выход 28,4 мг, 29%; ЖХМС m/z = 465,2 $[M+H]^+$;

*Пик 2: Пример 585: Выход 29,1 мг, 30%; ЖХМС м/z = 465,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,24 (с, 1H), 9,21 (д, J=1,37 Гц, 1H), 8,32 (д, J=8,24 Гц, 1H), 8,07 (т, J=8,01 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,63 (т, J=73,55 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,49 (д, J=7,48 Гц, 1H), 6,94 (т, J=54,63 Гц, 1H), 3,97 (дд, J=3,36, 6,41 Гц, 1H), 3,81 (д, J=6,41 Гц, 1H), 2,06-2,16 (м, 1H), 1,94-2,02 (м, 1H), 1,77-1,92 (м, 3H), 1,66-1,74 (м, 1H), 1,39 (с, 3H).

Пример 586 и 587: 8-Метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид и 8-метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид


и


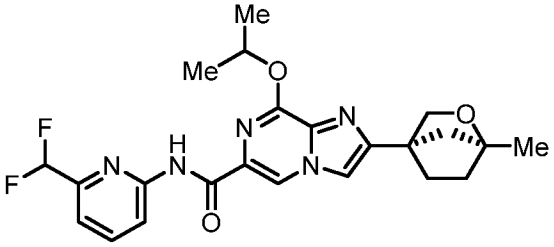
*стереохимию произвольно присваивали

T3P® (50 % масс. в EtOAc, 709 мг, 1,11 ммоль) и TEA (365 мг, 3,61 ммоль) добавляли к смеси 8-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 352, 84 мг, 0,2 ммоль, 2NaCl) и 2-метоксипиридин-3-амина (28 мг, 0,226 ммоль) и суспензию нагревали при 80 °C в течение 5 мин и при облучении в микроволном реакторе при 100 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили прибавлением MeOH, EtOAc и H_2O. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические фазы выпаривали досуха. Остаток растирали с MeCN, и твердые вещества промывали H_2O и MeCN с получением 8-метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида в виде белого твердого вещества (58 мг, 71%), которое очищали препаративной хроматографией (CHIRALPAK AD-H 30x250 мм 5мкм, 45% MeOH в CO_2) с получением 8-метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида и 8-метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида.

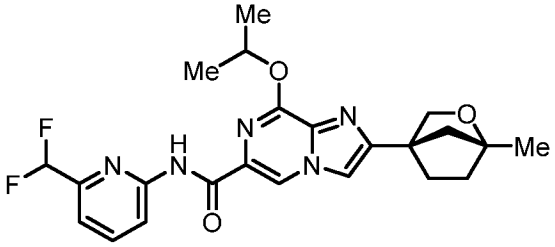
*Пик 1, Пример 586, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,48 (с, 3H), 1,75-2,26 (м, 6H), 4,00 (д, 1H), 4,09 (с, 3H), 4,13 (дд, 1H), 4,30 (с, 3H), 6,91-7,04 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,92 (дд, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,76 (дд, 1H), 10,13 (с, 1H).

*Пик 2, Пример 587, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,48 (с, 3H), 1,75-2,26 (м, 6H), 4,00 (д, 1H), 4,09 (с, 3H), 4,13 (дд, 1H), 4,30 (с, 3H), 6,91-7,04 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,92 (дд, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,76 (дд, 1H), 10,13 (с, 1H).

Пример 588 и 589: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид и N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид



и



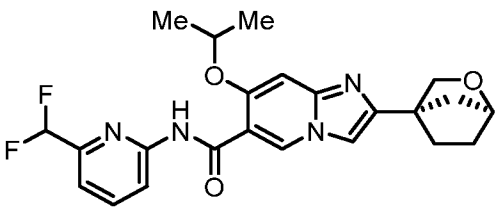
*стереохимию произвольно присваивали

N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид и N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид получали из 8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 353) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амина, используя метод, аналогичный тому, который был описан для примера 586 и 587, используя препаративную хиральную СФХ хроматографию (CHIRALPAK IB 30x250 мм 5 мкм; 40% MeOH в CO_2).

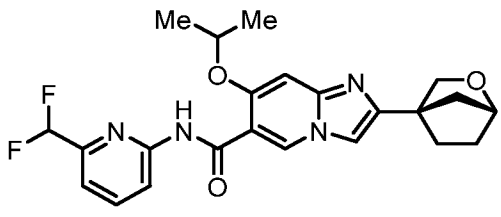
*Пик 1: Пример 588, 17,3 мг, 26%. ЖХМС м/z = 458,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ: 9,93 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,92 (т, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,34-6,77 (м, 1H), 5,64-5,83 (м, 1H), 4,13 (дд, 1H), 4,00 (д, 1H), 1,70-2,29 (м, 6H), 1,61 (дд, 6H), 1,48 (д, 3H).

*Пик 2: Пример 589, 18,8 мг, 28%. ЖХМС м/z = 458,2 [M+H]+; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 9,93 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,92 (т, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,34-6,77 (м, 1H), 5,64-5,83 (м, 1H), 4,13 (дд, 1H), 4,00 (д, 1H), 1,70-2,29 (м, 6H), 1,61 (дд, 6H), 1,48 (д, 3H).

Пример 590 и пример 591: 2-((1S,4R)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 2-((1R,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



и



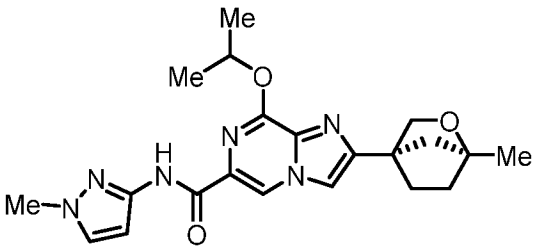
*стереохимию произвольно присваивали

2-((1S,4R)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 2-((1R,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид получали из 2-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 348) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амина, используя метод, аналогичный тому, который был описан для примера 586 и 587, используя препаративную хиральную СФХ хроматографию (CHIRALPAK IB 30x250 мм 5 мкм; 40% MeOH в CO_2).

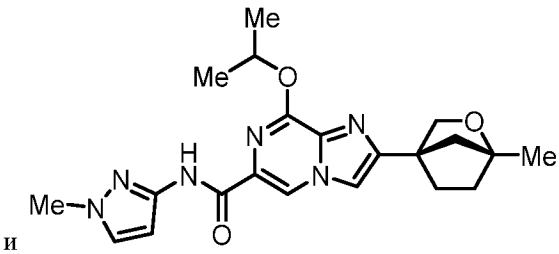
*Пик 1, Пример 590, 18 мг, 34%. ЖХМС м/z = 443,2 [M+H]+; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,74 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,89 (т, 1H), 7,32-7,43 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,29-6,69 (м, 1H), 4,74-4,97 (м, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,00 (дд, 1H), 3,90 (д, 1H), 1,72-2,23 (м, 6H), 1,61 (д, 6H)

*Пик 2, Пример 591, 18 мг, 34%. ЖХМС м/z = 443,2 [M+H]+; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,74 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,89 (т, 1H), 7,32-7,45 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,27-6,69 (м, 2H), 4,83 (тд, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,00 (дд, 1H), 3,89 (с, 1H), 1,76-2,18 (м, 6H), 1,61 (д, 6H).

Пример 592 и 593: 8-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид и 8-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид



и



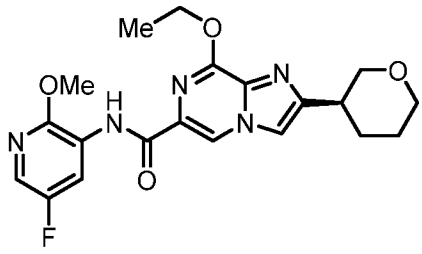
*стереохимию произвольно присваивали

HATU (125 мг, 0,328 ммоль) и DIPEA (155 мг, 1,20 ммоль) добавляли к смеси 8-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 353, 99,4 мг, 0,222 ммоль, 2NaCl) и 1-метилпиразол-3-амина (42 мг, 0,432 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы выпаривали досуха, и остаток очищали колоночной хроматографией (24 г, 100% EtOAc). Остаток дополнительно очищали препаративной хиральной СФХ хроматографией (CHIRALPAK IB 30x250 мм 5 мкм; 40% MeOH в CO_2) с получением 8-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида и 8-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида.

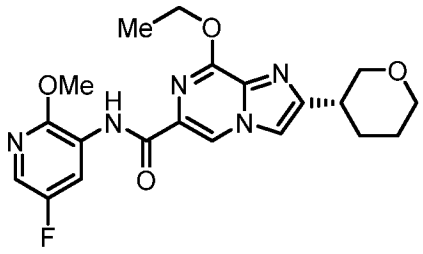
*Пик 1: Пример 592. Пик 1: ЖХМС м/z = 411,2 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 8,80 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 5,83 (спт, 1H), 3,94-4,11 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,75-2,30 (м, 6H), 1,56 (д, 6H), 1,48 (с, 3H).

*Пик 2: Пример 593. Пик 2: ЖХМС м/z = 411,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 8,80 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 5,83 (спт, 1H), 3,93-4,17 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,76-2,26 (м, 6H), 1,56 (д, 6H), 1,48 (с, 3H).

Пример 594 и 595: (S)-8-этокси-N-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид и (R)-8-этокси-N-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид



и



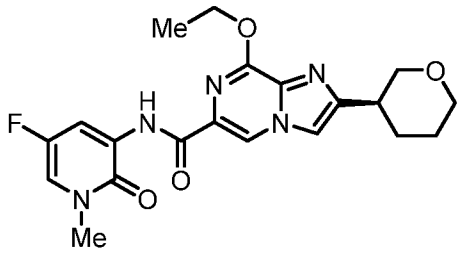
*стереохимию произвольно присваивали

(S)-8-этокси-N-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид и (R)-8-этокси-N-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид получали с помощью очистки хиральной СФХ хроматографии примера 271 (CHIRALPAK AD-H; 30x250 мм 5мкм; 40% MeOH + 0,1% DEA в CO_2)

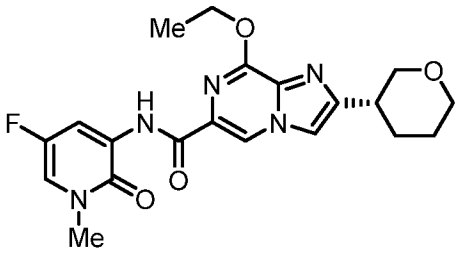
*Пик 1, Пример 594: ЖХМС м/z = 416,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,66 (т, 3H), 1,74-1,84 (м, 2H), 1,88-2,03 (м, 1H), 2,21 (шир. дд, 1H), 3,15-3,27 (м, 1H), 3,55-3,65 (м, 1H), 3,69 (дд, 1H), 3,89-3,99 (м, 1H), 4,06-4,11 (м, 3H), 4,19 (дд, 1H), 4,73-4,85 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 8,58-8,73 (м, 2H), 10,17 (с, 1H).

*Пик 2, Пример 595: ЖХМС м/z = 416,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,66 (т, 3H), 1,74-1,84 (м, 2H), 1,88-2,03 (м, 1H), 2,21 (шир. дд, 1H), 3,15-3,27 (м, 1H), 3,55-3,65 (м, 1H), 3,69 (дд, 1H), 3,89-3,99 (м, 1H), 4,06-4,11 (м, 3H), 4,19 (дд, 1H), 4,73-4,85 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 8,58-8,73 (м, 2H), 10,17 (с, 1H).

Пример 596 и пример 597: (S)-8-этокси-N-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид и (R)-8-этокси-N-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид



и



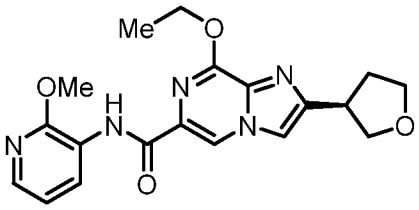
*стереохимию произвольно присваивали

(S)-8-этокси-N-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид и (R)-8-этокси-N-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид получали с помощью очистки хиральной СФХ хроматографии примера 272 (CHIRALPAK IA; 30x250 мм 5мкм; 40% MeOH + 0,1% DEA в CO_2)

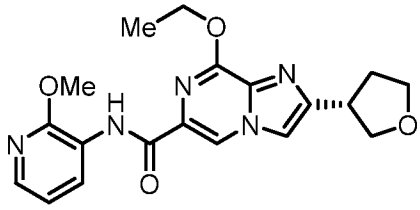
*Пик 1, Пример 596: ЖХМС м/z = 416,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,55 (т, 3H), 1,62-1,71 (м, 2H), 1,82-1,91 (м, 1H), 2,15-2,25 (м, 1H), 3,03-3,15 (м, 1H), 3,43-3,54 (м, 1H), 3,54-3,62 (м, 4H), 3,80-3,92 (м, 1H), 4,05-4,15 (м, 1H), 4,72 (к, 2H), 6,93 (т, 1H), 7,49-7,57 (м, 1H), 8,50 (дд, 1H), 8,54 (с, 1H), 10,52-10,64 (м, 1H).

*Пик 1, Пример 597: ЖХМС м/z = 416,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,65 (м, 3H), 1,72-1,77 (м, 2H), 1,94-2,00 (м, 1H), 2,18-2,28 (м, 1H), 3,15-3,26 (м, 1H), 3,55-3,64 (м, 1H), 3,64-3,70 (м, 4H), 3,90-3,99 (м, 1H), 4,14-4,22 (м, 1H), 4,77-4,86 (м, 2H), 7,02 (дд, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,56-8,65 (м, 2,H), 10,68 (с, 1H).

Пример 598 и пример 599: (R)-8-этокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид и (S)-8-этокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид



и



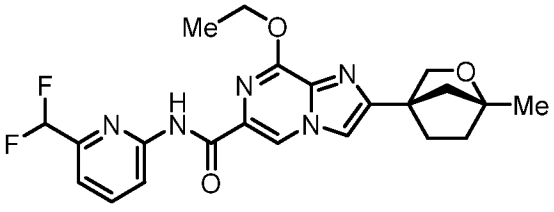
*стереохимию произвольно присваивали

(R)-8-этокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид и (S)-8-этокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид получали из 8-этокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида (Пример 273) хиральной СФХ хроматографией (CHIRALPAK AD-H 30x250 мм 5 мкм; 40% MeOH + 0,1% DEA в CO_2).

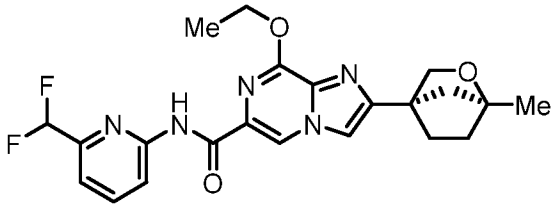
*Пик 1, Пример 598: ЖХМС м/z = 384,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,12 (с, 1H), 8,73 (дд, 1H), 8,55-8,66 (м, 1H), 7,89 (дд, J1H), 7,51-7,61 (м, 1H), 6,95 (дд, 1H), 4,77 (к, 2H), 4,18 (дд, 1H), 3,98-4,10 (м, 4H), 3,89-3,98 (м, 2H), 3,70 (квин, 1H), 2,35-2,50 (м, 1H), 2,13-2,29 (м, 1H), 1,64 (т, 3H).

*Пик 2, Пример 599: ЖХМС м/z = 384,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,16 (с, 1H), 8,78 (дд, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,94 (дд, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,99 (дд, 1H), 4,81 (к, 2H), 4,21 (дд, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,03-4,09 (м, 1H), 3,90-4,01 (м, 2H), 3,74 (квин, 1H), 2,40-2,51 (м, 1H), 2,20-2,30 (м, 1H), 1,67 (т, 3H).

Пример 600 и пример 601: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-этокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид и N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-этокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид



и



*стереохимию произвольно присваивали

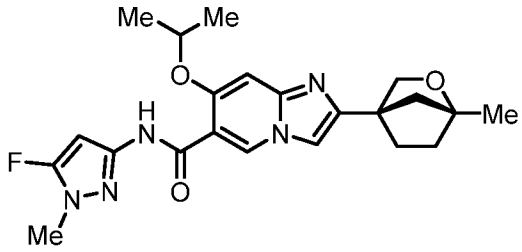
N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-этокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид и N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-этокси-2-((1S,4R)-1-метил-

2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид получали из N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид (Пример 274) хиральной СФХ хроматографией (CHIRALPAK AD-H 30x250 мм 5 мкм; 40% MeOH + 0,1% DEA в CO_2).

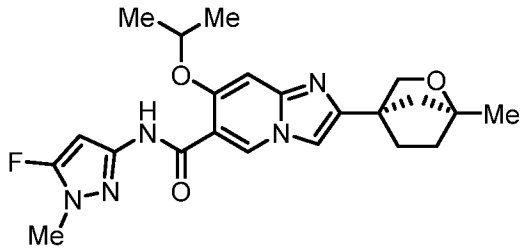
*Пик 1, Пример 600: ЖХМС м/z = 444,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,43-1,52 (м, 4H), 1,65 (т, 3H), 1,79-1,91 (м, 3H), 1,98 (д, 1H), 2,02-2,10 (м, 1H), 2,10-2,17 (м, 1H), 2,17-2,27 (м, 1H), 4,02 (д, 1H), 4,14 (дд, 1H), 4,81 (к, 2H), 6,43-6,70 (м, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,51-7,62 (м, 1H), 7,93 (т, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,64-8,73 (м, 1H), 9,90-10,04 (м, 1H).

*Пик 2, Пример 601: ЖХМС м/z = 444,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,50 (с, 3H), 1,65 (т, 3H), 1,79-1,91 (м, 2H), 1,98 (д, 1H), 2,02-2,10 (м, 1H), 2,10-2,17 (м, 1H), 2,17-2,27 (м, 1H), 4,02 (д, 1H), 4,14 (дд, 1H), 4,81 (к, 2H), 6,43-6,70 (м, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,51-7,62 (м, 1H), 7,93 (т, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,64-8,73 (м, 1H), 9,90-10,04 (м, 1H).

Пример 602 и пример 603: N-(5-фтор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и N-(5-фтор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



и



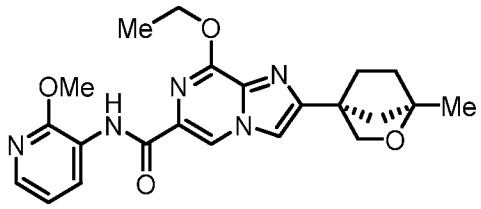
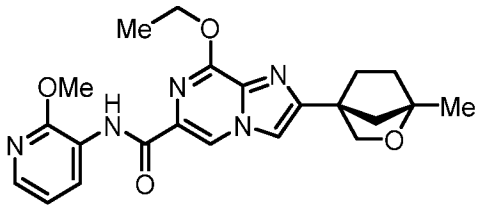
*стереохимию произвольно присваивали

N-(5-фтор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и N-(5-фтор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид получали из N-(5-фтор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетата (Пример 284) хиральной СФХ хроматографии (CHIRALPAK IB 30x250 мм 5 мкм; 30% EtOH + 0,1% DEA в CO_2).

*Пик 1, Пример 602: ЖХМС м/z = 428,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,45-1,53 (м, 3H), 1,57 (д, 6H), 1,83-2,01 (м, 2H), 2,03-2,11 (м, 2H), 2,11-2,30 (м, 2H), 3,70 (д, 3H), 3,93-4,02 (м, 1H), 4,02-4,09 (м, 1H), 5,02-5,14 (м, 1H), 6,33 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 9,14 (с, 1H).

*Пик 2, Пример 603: ЖХМС м/z = 428,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,45-1,53 (м, 3H), 1,57 (д, 6H), 1,83-2,01 (м, 2H), 2,03-2,11 (м, 2H), 2,11-2,30 (м, 2H), 3,70 (д, 3H), 3,93-4,02 (м, 1H), 4,02-4,09 (м, 1H), 5,02-5,14 (м, 1H), 6,33 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 9,14 (с, 1H).

Пример 604 и пример 605: 8-Этокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид и 8-этокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид

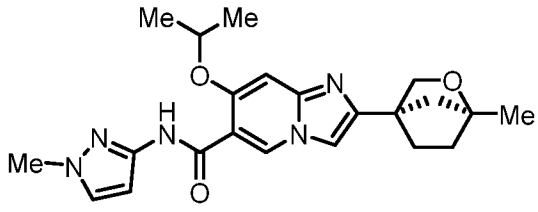
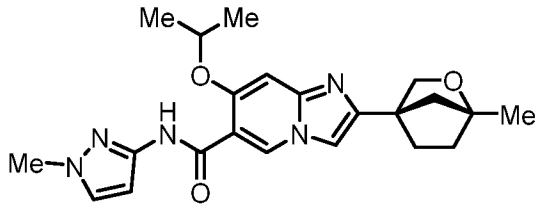
*стереохимию произвольно присваивали

T3P® (50% масс. в EtOAc, 576 мг, 0,904 ммоль) добавляли к смеси 2-метоксипиридин-3-амина (33,7 мг, 0,27 ммоль) и 8-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 335, 57,4 мг, 0,181 ммоль) в пиридине (2 мл) и перемешивали при 22 °C в течение ночи. Смесь разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc (3x 5 мл), и объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали автоматической колоночной хроматографией (24 г SiO_2, 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептане) с получением 8-этокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида (45,3 мг, 59%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, которое дополнительно очищали хиральной СФХ хроматографией с получением 8-этокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида и 8-этокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида (CHIRALPAK IB 30x250 мм 5мкм; 45% EtOH + 0,1% DEA в CO_2)

*Пик 1, Пример 604: ЖХМС m/z = 424,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,40-1,52 (м, 3H), 1,66 (т, 3H), 1,79-1,94 (м, 2H), 1,94-2,00 (м, 1H), 2,00-2,08 (м, 1H), 2,08-2,26 (м, 2H), 4,01 (д, 1H), 4,09 (с, 3H), 4,14 (дд, 1H), 4,81 (к, 2H), 6,97 (дд, 1H), 7,51-7,61 (м, 1H), 7,92 (дд, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,76 (дд, 1H), 10,15 (с, 1H).

*Пик 2, Пример 605: ЖХМС m/z = 424,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,40-1,52 (м, 3H), 1,66 (т, 3H), 1,79-1,94 (м, 2H), 1,94-2,00 (м, 1H), 2,00-2,08 (м, 1H), 2,08-2,26 (м, 2H), 4,01 (д, 1H), 4,09 (с, 3H), 4,14 (дд, 1H), 4,81 (к, 2H), 6,97 (дд, 1H), 7,51-7,61 (м, 1H), 7,92 (дд, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,76 (дд, 1H), 10,15 (с, 1H).

Пример 606 и 607: 7-Изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид

*Стереохимию произвольно присваивали

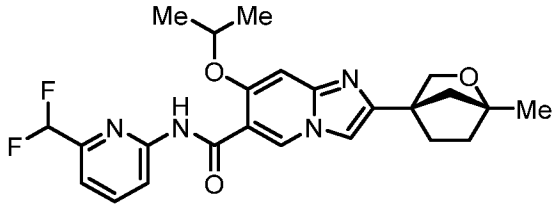
7-Изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид получали из 7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-

карбоксамида (Пример 414), используя препаративную хиральную СФХ (CHIRALPAK IB 30x250 мм, 5мкм; 40% MeOH в CO_2).

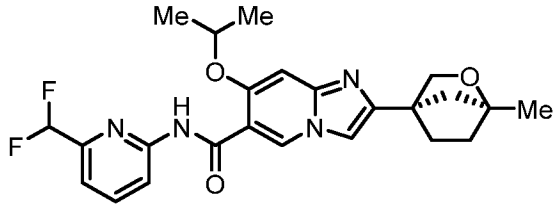
*Пик 1; Пример 606: ЖХМС м/z = 410,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,49 (с, 3H), 1,58 (д, 6H), 1,81-1,90 (м, 2H), 1,90-1,93 (м, 1H), 1,96-2,03 (м, 1H), 2,05-2,21 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,97 (д, 1H), 4,10 (дд, 1H), 4,74-4,86 (м, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 10,26 (с, 1H).

*Пик 2; Пример 607: ЖХМС м/z = 410,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,49 (с, 3H), 1,58 (д, 6H), 1,80-1,89 (м, 2H), 1,89-1,96 (м, 1H), 1,97-2,03 (м, 1H), 2,07-2,18 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,94-4,00 (м, 1H), 3,97 (д, 1H), 4,10 (дд, 1H), 4,79 (дт, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 10,26 (с, 1H).

Пример 608 и 609: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



и

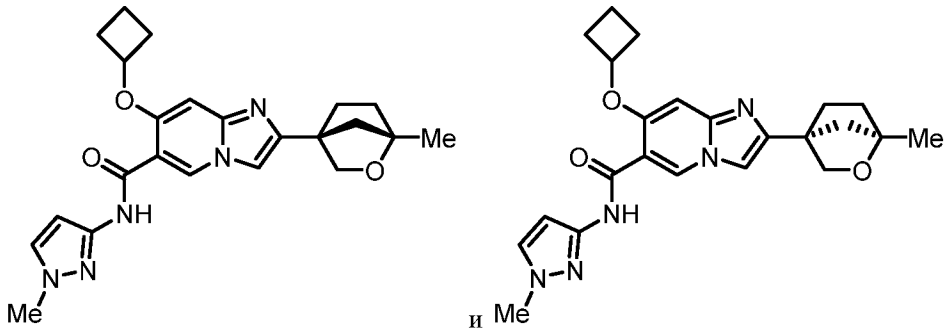


Т3Р® (50 % масс. в EtOAc, 1,07 г, 1,68 ммоль) и TEA (730 мг, 7,21 ммоль) добавляли к 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоте (Метод получения 298, 89,5 мг, 0,200 ммоль, 2NaCl) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амину гидрохлориду (39,7 мг, 0,220 ммоль) в микроволновом сосуде. Смесь нагревали при облучении в микроволновом реакторе при 100 °C в течение 45 мин. Реакционную смесь разделяли между EtOAc/солевым раствором, и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток очищали с колоночной хроматографией с нормальной фазой (SiO_2, 100% EtOAc 100%) с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида в виде белого твердого вещества (58,8 мг, 64,4%). Образец очищали препаративной хиральной СФХ (CHIRALPAK IB 30x250 мм, 5 мкм; 30% MeOH в CO_2) с получением указанных в заголовке соединений.

*Пик 1, Пример 608, N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (13 мг). ЖХМС м/z = 457,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (600 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,48 (с, 3H), 1,60 (д, 6H), 1,78-2,28 (м, 6H), 3,94 (д, 1H), 4,06 (дд, 1H), 4,98-5,06 (м, 1H), 6,47-6,76 (м, 1H), 6,90-7,05 (м, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,63-7,74 (м, 1H), 8,00 (т, 1H), 8,44 (шир. д, 1H), 9,05-9,18 (м, 1H).

*Пик 2, Пример 609, N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (14 мг). ЖХМС м/z = 457,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,49 (с, 3H), 1,60 (д, 6H), 1,77-2,23 (м, 6H), 3,97 (д, 1H), 4,10 (дд, 1H), 4,83 (спт, 1H), 6,33-6,68 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,88 (т, 1H), 8,46 (д, 1H), 9,02 (с, 1H), 10,73 (с, 1H).

Пример 610 и 611: 7-Циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 7-циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



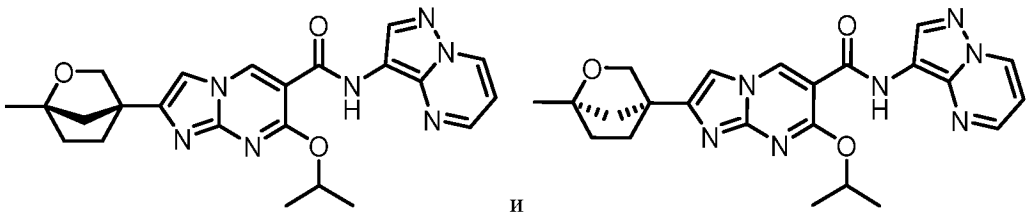
*стереохимию присваивали произвольно

7-Циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 7-циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид получали из 7-циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (Пример 561, 287 мг) хиральной СФХ хроматографии (CHIRALPAK IB 30x250 мм, 5 мкм; 40% MeOH в CO_2).

*Пик 1, Пример 610, в виде белого твердого вещества (102 мг). ЖХМС m/z = 422,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,40-1,53 (м, 3H), 1,74-2,24 (м, 8H), 2,31-2,49 (м, 2H), 2,58-2,76 (м, 2H), 3,79-3,87 (м, 3H), 3,88-3,97 (м, 1H), 4,01-4,11 (м, 1H), 4,96-5,08 (м, 1H), 6,62-6,72 (м, 1H), 6,75-6,84 (м, 1H), 7,46-7,57 (м, 1H), 7,62-7,74 (м, 1H), 8,96-9,11 (м, 1H).

*Пик 2, Пример 611, в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (109 мг). ЖХМС m/z = 422,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,42-1,53 (м, 3H), 1,74-2,25 (м, 8H), 2,31-2,53 (м, 2H), 2,57-2,79 (м, 2H), 3,77-3,88 (м, 3H), 3,90-3,96 (м, 1H), 3,98-4,11 (м, 1H), 4,92-5,08 (м, 1H), 6,62-6,72 (м, 1H), 6,74-6,85 (м, 1H), 7,47-7,61 (м, 1H), 7,63-7,75 (м, 1 H), 8,97-9,11 (м, 1H).

Пример 612 и пример 613: 7-Изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид и 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



*стереохимию присваивали произвольно

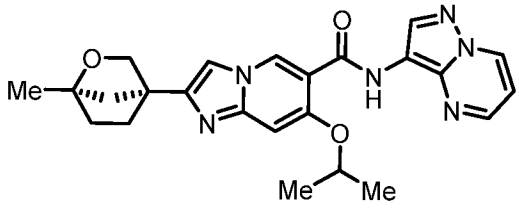
T3P® (50% масс. в EtOAc, 845 мг, 1,33 ммоль) добавляли к смеси 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 345, 88 мг, 0,266 ммоль), пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина (49,9 мг, 0,372 ммоль) в пиридине (1,8 мл) добавляли при комнатной температуре и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные экстракты сушили (MgSO4) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали препаративной СФХ (CHIRALPAK AD-H 30x250 мм, 5 мкм; 40% EtOH + 0,1%

DEA в CO_2) с получением 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида и 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида.

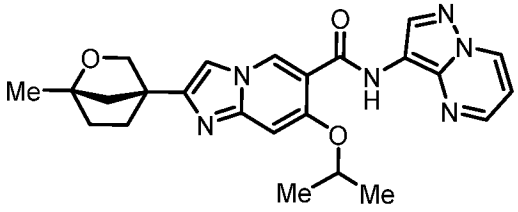
*Пик 1, Пример 612, 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид (13,6 мг, 11%). ЖХМС м/z = 448,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,50 (с, 3H), 1,67 (д, 7H), 1,80-1,92 (м, 2H), 1,92-1,98 (м, 1H), 1,98-2,06 (м, 1H), 2,06-2,15 (м, 1H), 2,21 (шир. д, 1H), 3,99 (д, 1H), 4,15 (дд, 1H), 5,88 (дт, 1H), 6,85 (дд, 1H), 8,45 (дд, 1H), 8,64 (дд, 1H), 8,94 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 10,45 (с, 1H),

*Пик 2, Пример 613, 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид (13,70 мг, 11%). ЖХМС м/z = 448,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,50 (с, 3H), 1,67 (д, 7H), 1,82-1,92 (м, 2H), 1,92-1,99 (м, 1H), 2,02-2,07 (м, 1H), 2,08-2,16 (м, 1H), 2,20 (шир. д, 1H), 3,99 (д, 1H), 4,15 (дд, 1H), 5,88 (дт, 1H), 6,85 (дд, 1H), 8,45 (дд, 1H), 8,64 (дд, 1H), 8,94 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 10,45 (с, 1H).

Пример 614 и пример 615: 7-Изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



и



*Стереохимию произвольно присваивали

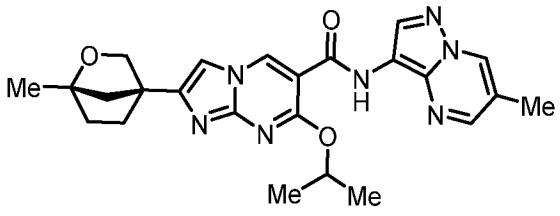
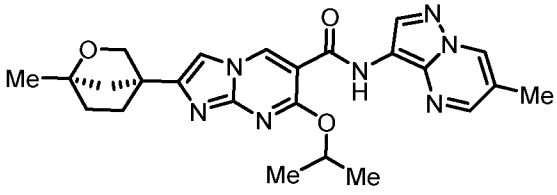
7-Изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид получали из 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (Пример 417) препаративной хиральной СФХ хроматографией (CHIRALPAK AD-H 30x250 мм 5 мкм; 40% MeOH в CO_2).

*Пик 1, Пример 614, 16,5 мг, 59%; ЖХМС м/z = 447,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,49 (с, 3H), 1,66 (д, 6H), 1,78-2,22 (м, 6H), 3,97 (д, 1H), 4,11 (дд, 1H), 4,87 (квин, 1H), 6,81 (дд, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 8,40 (дд, 1H), 8,61 (дд, 1H), 8,95 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 10,57 (с, 1H).

*Пик 2, Пример 615, 15,5 мг, 55%; ЖХМС м/z = 447,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,49 (с, 3H), 1,66 (д, 6H), 1,77-2,23 (м, 6H), 3,97 (д, 1H), 4,11 (дд, 1H), 4,81-4,93 (м, 1H), 6,81 (дд, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 8,40 (дд, 1H), 8,61 (дд, 1H), 8,95 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 10,57 (с, 1H).

Пример 616 и 617: 7-Изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид и 7-изопропокси-2-((1R,4S)-

1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид

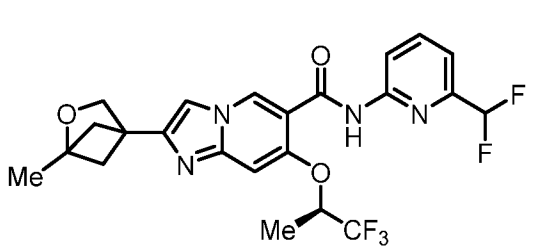
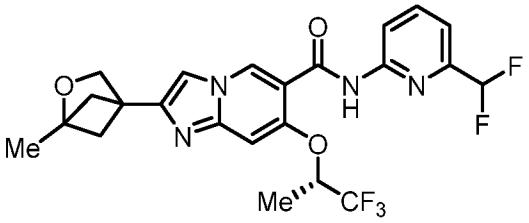
*стереохимию присваивали произвольно

7-Изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид и 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид получали из 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида (Пример 569, 50 мг) хиральной СФХ хроматографии (CHIRALPAK IB 30x250 мм, 5 мкм; 40% MeOH в CO_2).

*Пик 1, Пример 616, в виде белого твердого вещества (11,5 мг). ЖХМС м/z = 462,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,36 (с, 3H), 1,55 (д, 6H), 1,7-2,1 (м, 6H), 2,30 (д, 3H), 3,82 (д, 1H), 3,95 (дд, 1H), 5,63 (квин, 1H), 7,51 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,55 (дд, 1H), 8,58 (с, 1H), 9,27 (с, 1H).

*Пик 2, Пример 617, в виде белого твердого вещества (11,9 мг). ЖХМС м/z = 462,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,36 (с, 3H), 1,55 (д, 6H), 1,7-2,1 (м, 6H), 2,30 (д, 3H), 3,82 (д, 1H), 3,95 (дд, 1H), 5,63 (квин, 1H), 7,51 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,55 (дд, 1H), 8,58 (с, 1H), 9,27 (с, 1H).

Пример 618 и 619: (R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и (S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид

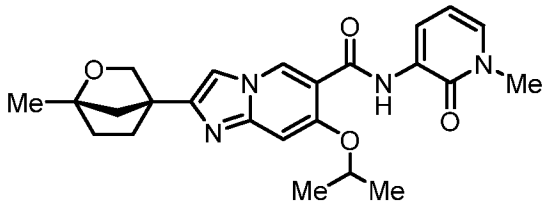
*Стереохимию произвольно присваивали

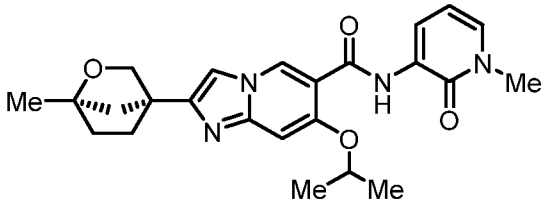
N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (Пример 323) дополнительно очищали СФХ (CHIRALPAK IB 30x250 мм, 5мкм: 30% ИПС + 0,1% DEA в CO_2) с получением (R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида и (S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида.

*Пик 1, Пример 618: (R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (19,3 мг, 14,4%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,56 (с, 3H), 1,77 (д, 3H), 2,00 (дд, 2H), 2,12 (шир. д, 2H), 4,09 (с, 2H), 4,90-5,09 (м, 1H), 6,32-6,72 (м, 1H), 7,21 (шир. с, 1H), 7,41-7,54 (м, 2H), 7,92 (т, 1H), 8,38-8,53 (м, 1H), 9,09 (с, 1H), 10,05 (с, 1H).

*Пик 2, Пример 619: (S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (16,5 мг, 12,3%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,56 (с, 3H), 1,77 (д, 3H), 1,97-2,01 (м, 2H), 2,12 (шир. с, 2H), 4,09 (с, 2H), 4,98 (шир. с, 1H), 6,36-6,68 (м, 1H), 7,15 (шир. с, 1H), 7,42-7,49 (м, 2H), 7,92 (т, 1H), 8,45 (д, 1H), 9,09 (с, 1H), 10,05 (с, 1H)

Пример 620 и 621: 7-Изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид





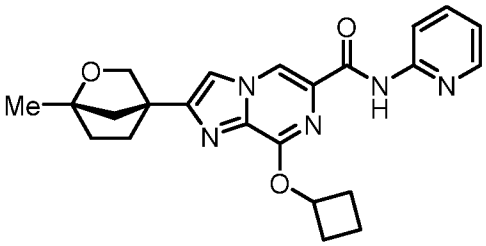
*Стереохимию произвольно присваивали

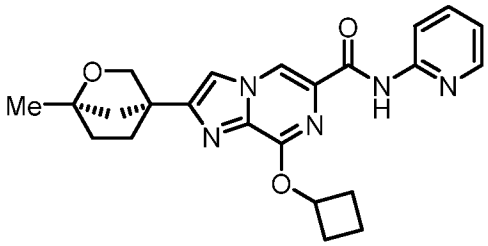
К смеси 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 298, 150 мг, 0,454 ммоль) и 3-амино-1-метил-пиридин-2-она (73,3 мг, 0,590 ммоль) в пиридине (1,14 мл) добавляли T3P® (50 % масс. в EtOAc, 1,44 г, 2,27 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и водой, слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали СФХ (CHIRALPAK IB 30x250 мм, 5 мкм, Способ: 40% EtOH + 0,1% DEA в CO_2) с получением двух энантиомеров. Каждый дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 0-60% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах с получением 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида и 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида.

*Пик 1, Пример 620, 55,3 мг, 28%; ЖХМС m/z = 437,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,49 (с, 3H), 1,64 (д, 6H), 1,82-1,90 (м, 2H), 1,94 (с, 1H), 1,99-2,06 (м, 1H), 2,06-2,23 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,97 (д, 1H), 4,04-4,12 (м, 1H), 4,78-4,87 (м, 1H), 6,26 (т, 1H), 6,98-7,06 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H), 8,99 (с, 1H), 10,81 (с, 1H).

*Пик 2, Пример 621, 52,4 мг, 26%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,49 (с, 3H), 1,56-1,71 (м, 6H), 1,78-1,95 (м, 3H), 1,97-2,04 (м, 1H), 2,06-2,20 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,97 (д, 1H), 4,09-4,15 (м, 1H), 4,85 (спт, 1H), 6,26 (т, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,26-7,39 (м, 2H), 8,59 (дд, 1H), 8,99 (с, 1H), 10,81 (с, 1H).

Пример 622 и 623: 8-Циклобутокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 8-циклобутокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид





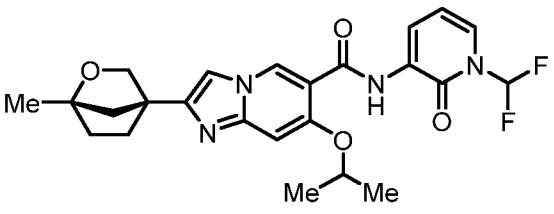
*Стереохимию произвольно присваивали

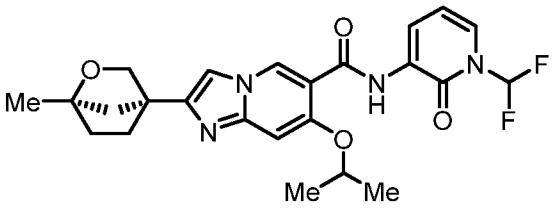
К смеси 8-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 369, 100 мг, 291 ммоль) и пиридин-2-амина (32,9 мг, 0,349 ммоль) в пиридине (1,46 мл) добавляли T3P® (50 % масс. в EtOAc, 927 мг, 1,46 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и водой, слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали СФХ (CHIRALPAK IB 30x250 мм 5мкм: 45% MeOH + 0,1% DEA в CO_2) с получением 8-циклобутокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида и 8-циклобутокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида.

*Пик 1, Пример 622, 21 мг, 17%; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,47-1,53 (м, 3H), 1,79-2,03 (м, 5H), 2,04-2,09 (м, 1H), 2,12-2,25 (м, 2H), 2,47-2,57 (м, 2H), 2,65-2,74 (м, 2H), 4,02 (д, 1H), 4,15 (дд, 1H), 5,57 (шир. с, 1H), 7,10-7,19 (м, 1H), 7,53 -7,60 (м, 1H), 7,82 (шир. т, 1H), 8,37-8,48 (м, 2H), 8,65-8,71 (м, 1H), 10,03 (шир. с, 1H)

*Пик 2, Пример 623, 22,4 мг, 18%; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,50 (с, 3H), 1,79-1,98 (м, 5 H), 2,04-2,09 (м, 1H), 2,10-2,27 (м, 2H), 2,45-2,59 (м, 2H), 2,61-2,77 (м, 2H), 4,02 (д, 1H), 4,15 (дд, 1H), 5,48-5,65 (м, 1H), 7,05-7,19 (м, 1H), 7,51-7,60 (м, 1H), 7,75-7,85 (м, 1H), 8,34- 8,47 (м, 2H), 8,63-8,70 (м, 1H), 9,99 (шир. с, 1H)

Пример 624 и 625: N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид





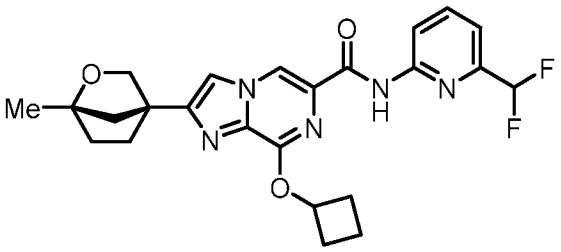
*Стереохимию произвольно присваивали

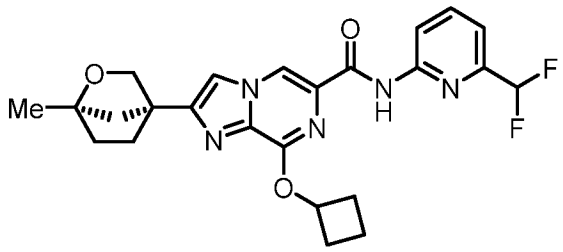
N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид получали из 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 298) и 3-амино-1-(дифторметил)пиридин-2-она, следуя методике, описанной в примере 622 и 623.

*Пик 1, Пример 624, ЖХМС m/z = 473,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,41 (с, 3H), 1,53 (д, 6H), 1,73-1,82 (м, 2H), 1,84-1,88 (м, 1H), 1,90-1,97 (м, 1H), 1,99-2,10 (м, 2H), 3,88 (д, 1H), 3,97-4,00 (м, 1H), 4,81 (спт, 1H), 6,32 (т, 1H), 7,15 (дд, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,52-7,89 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,53 (дд, 1H), 8,90 (с, 1H), 10,69 (с, 1H).

*Пик 2, Пример 625, 37,3 мг, 17,4%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,40 (с, 3H), 1,53 (д, 6H), 1,74-1,80 (м, 2H), 1,82-1,89 (м, 1H), 1,90-1,93 (м, 1H), 1,97-2,13 (м, 2H), 3,88 (д, 1H), 3,99 (дд, 1H), 4,81 (спт, 1H), 6,32 (т, 1H), 7,15 (дд, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,52-7,90 (м, 1H), 8,15 (шир. с, 1H), 8,52 (дд, 1H), 8,90 (с, 1H), 10,69 (с, 1H).

Пример 626 и 627: 8-Циклобутокси-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид и 8-циклобутокси-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид





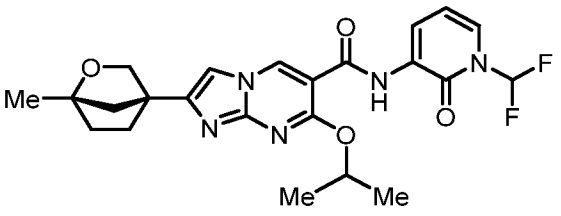
*Стереохимию произвольно присваивали

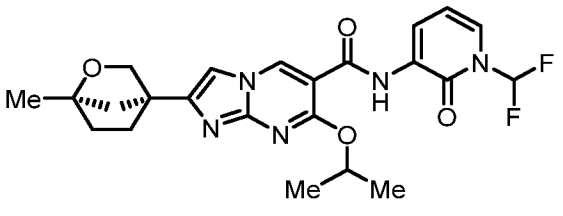
8-Циклобутокси-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид и 8-циклобутокси-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид получали из 8-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 369) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амина, следуя методике, описанной в примере 622 и 623.

*Пик 1, Пример 626, 30,4 мг, 22%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,50 (с, 3H), 1,79-1,94 (м, 3H), 1,96-2,03 (м, 2H), 2,03-2,11 (м, 1H), 2,12-2,25 (м, 2H), 2,48-2,60 (м, 2H), 2,66-2,74 (м, 2H), 4,02 (д, 1H), 4,15 (дд, 1H), 5,53 (квин, 1H), 6,41-6,74 (м, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,55-7,61 (м, 1H), 7,93 (т, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,68 (с, 1H), 10,00 (с, 1H).

*Пик 2, Пример 627, 28,4 мг, 20,6%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,51 (с, 3H), 1,79-1,92 (м, 3H), 1,95-2,01 (м, 2H), 2,01-2,09 (м, 1H), 2,10-2,27 (м, 2H), 2,43-2,62 (м, 2H), 2,64-2,76 (м, 2H), 4,03 (д, 1H), 4,15 (дд, 1H), 5,53 (квин, 1H), 6,43-6,77 (м, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,51-7,60 (м, 1H), 7,93 (т, 1H), 8,46-8,56 (м, 1H), 8,68 (с, 1H), 10,00 (с, 1H).

Пример 628 и 629: N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид и N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид





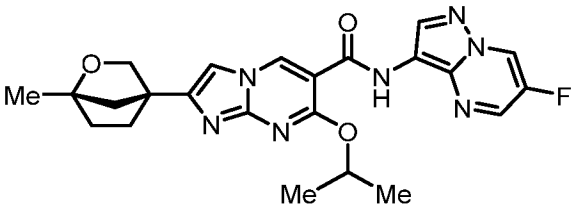
*Стереохимию произвольно присваивали

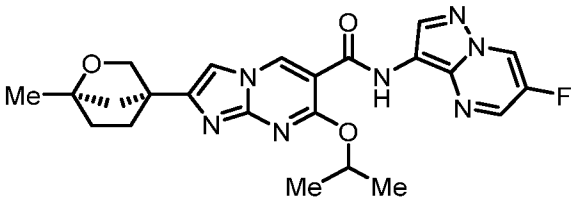
N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид и N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид получали из 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 345) и 3-амино-1-(дифторметил)пиридин-2-она гидрохлорида, следуя способу, аналогичному тому, который описан в примеры 622 и 623, но используя следующие условия СФХ (CHIRALPAK AD-H 30x250 мм 5 мкм: 40% EtOH + 0,1% DEA в CO_2)

*Пик 1, Пример 628, 27,6 мг, 21,7%; ЖХМС м/z = 474,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,45-1,53 (м, 3H), 1,61 (д, 6H), 1,80-1,90 (м, 2H), 1,91-1,99 (м, 1H), 2,00-2,05 (м, 1H), 2,06-2,13 (м, 1H), 2,15-2,25 (м, 1H), 3,97 (д, 1H), 4,14 (дд, 1H), 5,89 (спт, 1H), 6,42 (т, 1H), 7,27 (д, 2H), 7,64-8,03 (м, 1H), 8,60 (дд, 1H), 9,16 (с, 1H), 10,79 (с, 1H).

*Пик 2, Пример 629, 28,5 мг, 22,4%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,50 (с, 3H), 1,61 (д, 6H), 1,79-1,91 (м, 2H), 1,91-1,99 (м, 1H), 2,01-2,06 (м, 1H), 2,06-2,13 (м, 1H), 2,18-2,26 (м, 1H), 3,97 (д, 1H), 4,14 (дд, 1H), 5,89 (спт, 1H), 6,42 (т, 1H), 7,27 (д, 2H), 7,64-8,00 (м, 1H), 8,60 (дд, 1H), 9,16 (с, 1H), 10,79 (с, 1H).

Пример 630 и 631: N-(6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид и N-(6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид





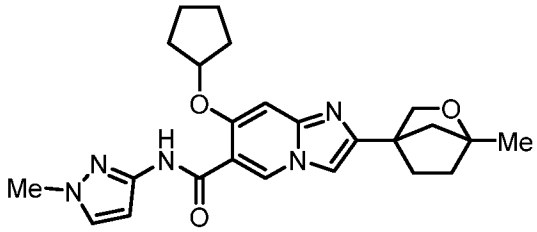
*Стереохимию произвольно присваивали

N-(6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид и N-(6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид получали из 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 345) и 6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина, следуя способу, аналогичному тому, который описан в примере 622 и 623, за исключением того, что использовали следующие условия СФХ (CHIRALPAK AD-H 30x250 мм 5мкм: 40% EtOH + 0,1% DEA в CO_2).

*Пик 1, Пример 630, 54,1 мг, 21,2%; ЖХМС м/z = 466,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,47-1,51 (м, 3H), 1,65 (д, 6H), 1,81-1,91 (м, 2H), 1,91-1,96 (м, 1H), 2,00-2,05 (м, 1H), 2,06-2,12 (м, 1H), 2,15-2,24 (м, 1H), 3,98 (д, 1H), 4,15 (дд, 1H), 5,86 (спт, 1H), 7,29 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,60 (дд, 1H), 8,93 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 10,46 (с, 1H).

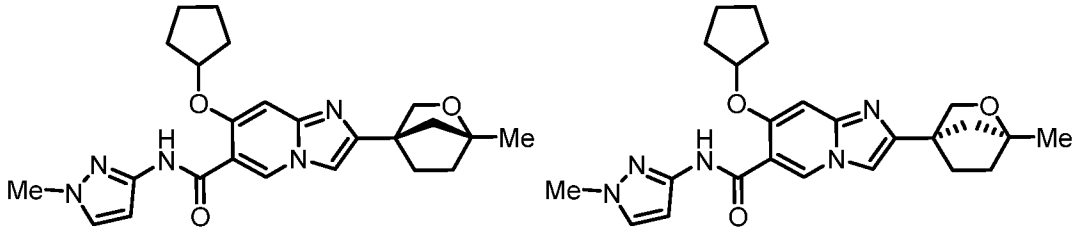
*Пик 2, Пример 631, 51,8 мг, 20,3%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,47-1,54 (м, 3H), 1,66 (д, 6H), 1,79-1,91 (м, 2H), 1,94 (д, 1H), 2,00-2,13 (м, 2H), 2,15-2,25 (м, 1H), 3,98 (д, 1H), 4,15 (дд, 1H), 5,86 (спт, 1H), 7,28 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,60 (дд, 1H), 8,94 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 10,47 (с, 1H).

Пример 632: 7-(Циклопентилокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



HATU (224,6 мг, 0,589 ммоль), DIPEA (145 мг, 1,12 ммоль) и 1- метилпиразол-3-амин (65,4 мг, 0,673 ммоль) добавляли к раствору 7-циклопентокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 328, 200 мг, 0,561 ммоль) в ДМФА (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ-F с получением 7-(циклопентилокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида. ЖХМС м/z = 436,3 $(M+H)^+$; ^{1}НЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,38 (с, 3H), 1,62-1,72 (м, 3H), 1,74-1,85 (м, 5H), 1,85-1,96 (м, 3H), 1,99-2,11 (м, 3H), 3,17 (д, 2H), 3,71-3,80 (м, 4H), 3,87-3,97 (м, 1H), 4,10 (к, 1H), 5,08-5,18 (м, 1H), 6,58 (д, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 10,29 (с, 1H).

Пример 633 и 634: 7-(Циклопентилокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 7-(циклопентилокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



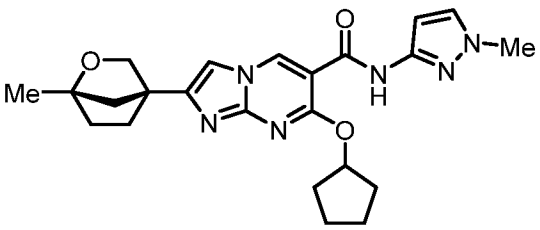
*Стереохимию произвольно присваивали.

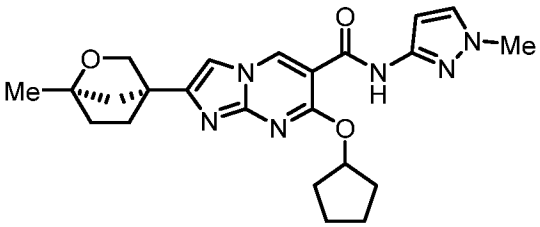
7-(Циклопентилокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и 7-(циклопентилокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид получали из 7-(циклопентилокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (Пример 632) с помощью СФХ (CHIRALPAK AD-H 30x250 мм 5 мкм; 40% ИПС + 0,1% DEA в CO_2).

*Пик 1, Пример 634, ЖХМС м/z = 436,3 $[M+H]^+$; ^{1}НЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,46 (с, 3H), 1,70-2,22 (м, 14H), 3,83 (с, 3H), 3,92 (д, 1H), 4,01-4,07 (м, 1H), 5,09-5,21 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,66 (с, 1H), 9,02 (с, 1H),

*Пик 2, Пример 633, ЖХМС м/z = 436,3 $[M+H]^+$; ^{1}НЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,46 (с, 3H), 1,70-2,00 (м, 8H), 2,02-2,22 (м, 6H), 3,83 (с, 3H), 3,91 (д, 1H), 4,01-4,07 (м, 1H), 5,09-5,18 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,93 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,66 (с, 1H), 9,02 (с, 1H)

Пример 635 и 636: 7-(Циклопентилокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид и 7-(циклопентилокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид





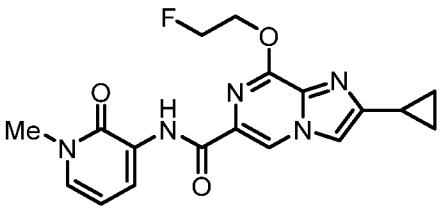
*Стереохимию произвольно присваивали.

К 7-циклопентилокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоте (Метод получения 328, 150 мг, 419,70 мкмоль) и 1-метилпиразол-3-амину (61,14 мг, 629,55 мкмоль) в ДМФА (1,4 мл) добавляли HATU (176,01 мг, 461,67 мкмоль) и DIPEA (216,97 мг, 1,68 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 3 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором, слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя (0-60% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах) и дополнительно очищали СФХ (CHIRALPAK IB 30x250 мм, 5мкм: 40% EtOH + 0,1% DEA в CO_2) с получением 7-(циклопентилокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида и 7-(циклопентилокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида.

*Пик 1, Пример 635, 7,8 мг, 4,21%; ЖХМС м/z = 437,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,34-1,43 (м, 2H), 1,49 (с, 3H), 1,80-1,88 (м, 2H), 1,92-1,97 (м, 2H), 2,00-2,13 (м, 5H), 2,16 (шир. дд, 2H), 3,10-3,14 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,97 (д, 1H), 4,13 (дд, 1H), 5,86-5,98 (м, 1H), 6,74 (д, 1H), 7,27-7,32 (м, 2H), 9,19 (с, 1H), 10,08 (с, 1 H).

*Пик 2, Пример 636, 6,6 мг, 3,6%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,34-1,43 (м, 2H), 1,50 (с, 3H), 1,78-1,89 (м, 3H), 1,91-1,97 (м, 2H), 2,00-2,10 (м, 4H), 2,12-2,26 (м, 3H), 3,03-3,10 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,97 (д, 1H), 4,14 (дд, 1H), 5,92 (тт, 1H), 6,75 (д, 1H), 7,26-7,32 (м, 3H), 9,18 (с, 1H), 10,09 (с, 1 H)

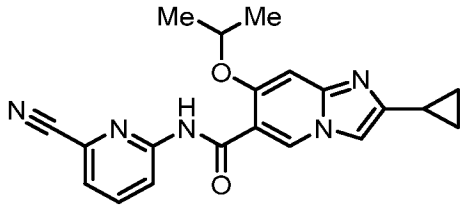
Пример 637: 2-Циклопропил-8-(2-фторэтокси)-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида трифторацетат



.ТФУ

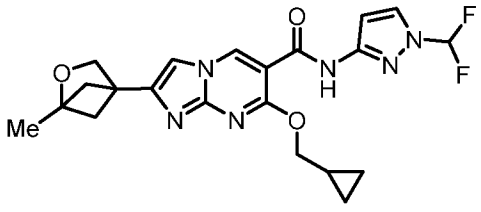
1-фтор-2-иод-этан (26 мг, 0,149 ммоль) добавляли одной порцией к суспензии 2-циклопропил-8-гидрокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида (Метод получения 394, 44,2 мг, 0,136 ммоль) и K_2CO_3 (37,6 мг, 0,271 ммоль) в ДМФА (2 мл), и смесь нагревали при 50 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3x 5 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали преп-ВЭЖХ-D с получением 2-циклопропил-8-(2-фторэтокси)-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамида трифторацетата. ЖХМС м/z = 372,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 0,79-0,92 (м, 2H), 0,92-1,05 (м, 2H), 2,07-2,21 (м, 1H), 3,47-3,72 (м, 1H), 3,57 (с, 1H), 4,73-4,82 (м, 1H), 4,82-4,88 (м, 1H), 4,90 (дд, 1H), 5,00 (дд, 1H), 6,32-6,42 (м, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,99-8,12 (м, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,87-9,01 (м, 1H), 10,45 (с, 1H).

Пример 638: N-(6-цианопиридин-2-ил)-2-циклопропил-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



DABAl-Me3 (28,37 мг, 0,111 ммоль) добавляли к раствору метил-2-циклопропил-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (Метод получения 254, 37,95 мг, 0,138 ммоль) и 6-аминопиридин-2-карбонитрила (16,48 мг, 0,138 ммоль) в ТГФ (0,5 мл), и смесь продували Ar в течение 30 секунд, а затем нагревали при 160 °C при облучении в микроволновом реакторе в течение 5 мин. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. $NaHCO_3$ (15 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2x 20 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали преп-ВЭЖХ-J с получением N-(6-цианопиридин-2-ил)-2-циклопропил-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (5,3 мг, 10,6%). ЖХМС м/z = 362,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ: 0,94-1,01 (м, 4H), 1,58 (д, 6H), 1,96-2,02 (м, 1H), 4,81 (р, 1H), 6,93 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,83 (т, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,93 (с, 1H), 10,78 (с, 1H).

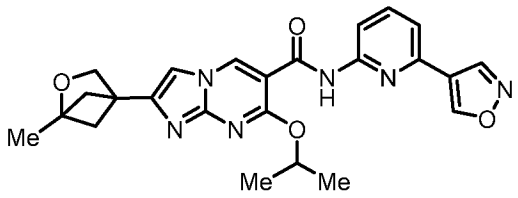
Пример 639: 7-(Циклопропилметокси)-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



К раствору 7-(циклопропилметокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 314, 100 мг, 0,30 ммоль), 1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амина (83,3 мг, 0,62 ммоль) и HATU (139 мг, 0,36 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли TEA (61,5 мг, 0,62 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 14 ч. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали преп-ВЭЖХ-F с получением 7-(циклопропилметокси)-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида (15 мг, 11%). ЖХМС м/z = 445,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500МГц, MeOH-d_4) δ : 0,51-0,53 (м, 2H), 0,71-0,74 (м, 2H), 1,47-1,51 (м, 4H), 1,85-1,86

(м, 2H), 2,09-2,12 (м, 2H), 3,99 (с, 2H), 4,49 (д, 2H), 6,98 (д, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 9,31 (с, 1H)

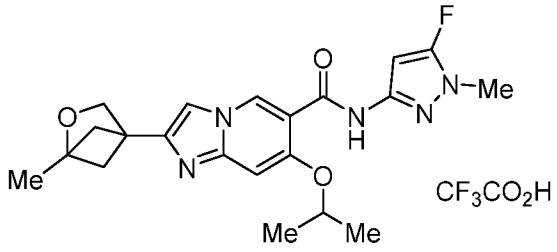
Пример 640: 7-Изопропокси-N-(6-(изоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



Часть A: К раствору 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 128, 70,6 мг, 0,189 ммоль) и 6-бромпиридин-2-амина (98,1 мг, 0,567 ммоль) в пиридине (4 мл) добавляли T3P® (50% в EtOAc, 4 мл), и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток нейтрализовали насыщ. водн. $NaHCO_3$, и водный раствор экстрагировали EtOAc (3x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали хроматографией (PE/EtOAc = 1/1) с получением N-(6-бромпиридин-2-ил)-7-изопропокси- 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида в виде белого твердого вещества (30 мг, 26%), которое использовали в части B ниже. ЖХМС m/z = 473,8 $[M+H]^+$

Часть B: К раствору N-(6-бромпиридин-2-ил)-7-изопропокси- 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида (30 мг, 0,0635 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (12,4 мг, 0,0635 ммоль), K_3PO_4 (40,5 мг, 0,191 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (4,65 мг, 0,00635 ммоль) в атмосфере N_2, и реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x 2), и объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали преп-ВЭЖХ-J с получением 7-изопропокси-N-(6-(изоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида в виде белого твердого вещества (5,0 мг, 17,1%). ЖХМС м/z = 461,1 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (500МГц, MeOH-d_4) δ: 1,50 (с, 3H), 1,65 (д, 6H), 1,90-1,84 (м, 2H), 2,10-2,15 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 5,64-5,73 (м, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,88 (т, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 9,39 (с, 1H)

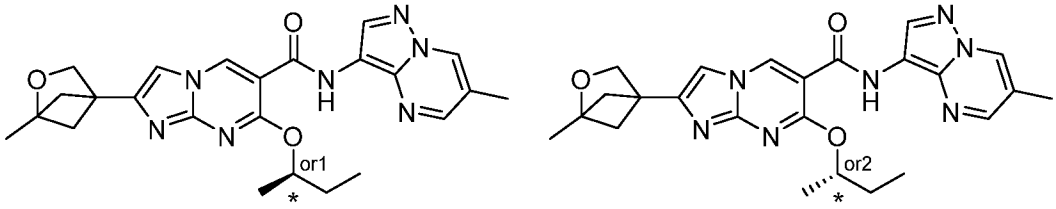
Пример 641: N-(5-фтор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетат



Использовали метод, аналогичный тому, который был описан для примера 252, используя 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновую кислоту (Метод получения

78) и 5-фтор-1-метил-1H-пиразол-3-амина гидрохлорид с получением N-(5-фтор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида трифторацетата (54,4 мг, 32,6%). ЖХМС м/z = 414,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,56 (с, 3H), 1,63 (д, 6H), 2,01 (дд, 2H), 2,27 (шир. с, 2H), 3,70 (д, 3H), 4,08 (с, 2H), 5,00 (спт, 1H), 6,35 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,76 (шир. с, 1H), 9,09 (с, 1H), 10,06 (с, 1H).

Примеры 642 и 643: rel-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид и rel-(S)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



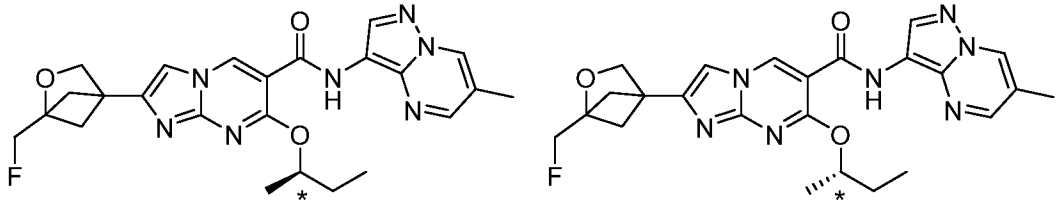
*Стереохимию произвольно присваивали

К раствору 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина (71,5 мг, 483 мкмоль, 2,0 экв.) в пиридине (2 мл) добавляли рац-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновую кислоту (получение 399, 80,0 мг, 241 мкмоль, 1,0 экв.) и T3P (2 мл) при 20 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом. Остаток разбавляли водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4; фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали Combi-Flash (PE: EA от 1:1 до 0:1) с получением рацемического указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 80,7%) в виде желтого твердого вещества, которое очищали преп-СФХ (Колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: от 60% до 60% 0,1% NH_3H_2O ETOH; скорость потока (мл/мин): 80; темп. колонки: 35°C) с получением двух энантиомеров.

*Пик 1, Пример 642; 31,9 мг, 31,90% Выход; ЖХМС: м/z = 462,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,07 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,59 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,95-1,90 (м, 1H), 1,97-1,95 (м, 2H), 2,12-2,10 (м, 2H), 2,15-2,12 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 4,09 (с, 2H), 5,74-5,69 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 8,32 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 10,43 (шир. с, 1H).

*Пик 2, Пример 643; 26,9 мг, 26,90% Выход; ЖХМС: м/z = 462,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,07 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,59 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,95-1,90 (м, 1H), 1,97-1,95 (м, 2H), 2,12-2,09 (м, 2H), 2,15-2,12 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 4,09 (с, 2H), 5,74-5,69 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 8,32 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 10,42 (шир. с, 1H).

Примеры 644 и 645: rel-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид и rel-(S)-7-(втор-бутокси)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



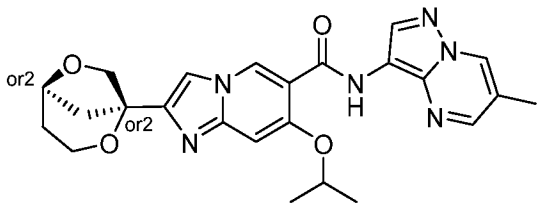
*Стереохимию произвольно присваивали

К раствору рац-(R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (получение 402, 76,3 мг, 515 мкмоль, 2,0 экв.) в пиридине (2 мл) добавляли соединение **5** (90,0 мг, 257 мкмоль, 1,0 экв.) и T3P (2 мл) при 20 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом. Остаток разбавляли водным $NaHCO_3$ (30 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Органический слой сушили над Na_2SO_4; фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали Combi-Flash (PE: EA от 1:1 до 0:1) с получением рацемического указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 72,8%) в виде желтого твердого вещества, которое очищали преп-СФХ (Колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: от 60% до 60% 0,1% NH_3H_2O ETOH; скорость потока (мл/мин): 80; темп. колонки: 35°C) с получением двух энантиомеров.

*Пик 1, Пример 644; 49,9 мг, 49,9% Выход; ЖХМС: м/z = 480,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,08 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H), 1,60 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H), 1,96-1,90 (м, 1H), 2,08-2,06 (м, 2H), 2,17-2,09 (м, 1H), 2,28-2,27 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 4,16 (с, 2H), 4,76-4,66 (м, 2H), 5,74-5,70 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 8,33 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 10,42 (шир. с, 1H).

*Пик 2, Пример 645; 44,7 мг, 44,7%; ЖХМС: м/z = 480,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,08 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H). 1,60 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,96-1,90 (м, 1H), 2,08-2,06 (м, 2H), 2,17-2,09 (м, 1H), 2,28-2,26 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 4,16 (с, 2H), 4,76-4,66 (м, 2H), 5,74-5,69 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 8,33 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 10,42 (шир. с, 1H).

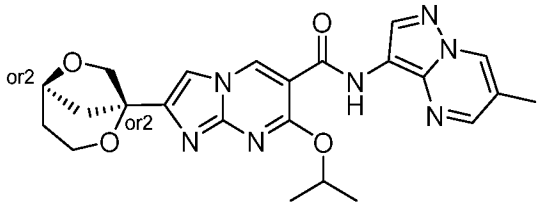
Пример 646: rel-2-((1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-7-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



К раствору рац-2-((1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (получение 404, 50,0 мг, 0,150 ммоль, 1,0 экв.) и 6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амина (44,6 мг, 0,301 ммоль, 2,0 экв.) в пиридине (1,00 мл) добавляли T3P (1,00 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли водой (10 мл) и pH приводили до нужного значения с помощью водного $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали EA (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, смесь фильтровали и фильтрат очищали преп-ВЭЖХ (Колонка:Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: от 49% до 69% воды (0,05%(NH_4HCO_3)-ACN) tc получением рацемического соединения

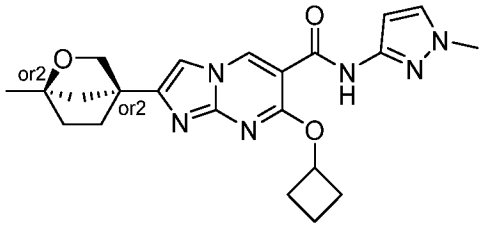
(50,0 мг, выход 71,9%) в виде белого твердого вещества, которое очищали СФХ (Колонка: ChiralPak OJ – 3 100*4,6 мм I.D., 3 мкм; Подвижная фаза: A: CO_2 B: изопропанол (0,05% DEA); изократная: 40% B; скорость потока: 2,8 мл/мин; темп. колонки: 35 °C; Обратное давление: 100 бар) с получением rel-2-((1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-7-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (20,3 мг, выход 40,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: м/z = 463,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (400МГц, MeOH-d_4) δ : 1,64 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,77-1,67 (м, 1H), 1,87 (тд, J =12,0 6,5 Гц, 1H), 2,06 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,55-2,45 (м, 1H), 4,24-3,93 (м, 3H), 4,35 (д, J = 9,51 Гц, 1H), 4,81-4,65 (м, 1H), 5,02 (дт, J =12,0 6,0 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,41 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 9,13 (с, 1H).

Пример 647: rel-2-((1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-7-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



К раствору рац-2-((1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (получение 407, 80,0 мг, 240 мкмоль, 1 экв.) и 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амина (53,3 мг, 360 мкмоль, 1,5 экв.) в пиридине (3 мл) добавляли T_3P (3 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который разбавляли насыщенным $NaHCO_3$ водн. до pH = 7. И данную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали Combi-Flash (PE/EtOAc = 0/1) с получением рацемического указанного в заголовке соединения (106 мг, выход 95,3%) в виде желтого твердого вещества, которое очищали СФХ (Колонка: Chiralcel OJ-3 100¡Á4,6 мм I.D., 3 мкм; Подвижная фаза: A: CO_2 B: этанол (0,05% DEA); изократная: 40% B; скорость потока: 2,8 мл/мин; темп. колонки: 35 °C; ABPR: 1500 фунтов на кв. дюйм) с получением rel-2-((1R,5R)-2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-7-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида (38,96 мг, выход 36,64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: м/z = 464,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (400МГц, $CDCl_3$) δ : 1,65 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,89-1,79 (м, 2H), 2,01 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,68-2,63 (м, 1H), 4,12-4,06 (м, 1H), 4,27-4,19 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,77-4,74 (м, 1H), 5,88-5,81 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 10,42 (с, 1H).

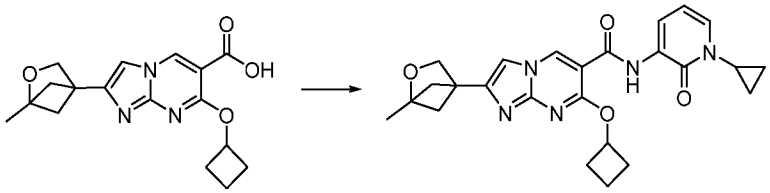
Пример 648: rel-7-Циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



К раствору 2-амино-4-циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (получение 411, 72,8 мг, 312 мкмоль, 1,0 экв.) и рац-2-бром-1-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он (60,0 мг, 208 мкмоль, 1,5 экв.) в tBuOH (2,00 мл) добавляли Na_2CO_3 (66,2 мг, 624 мкмоль, 3,0 экв.). Затем

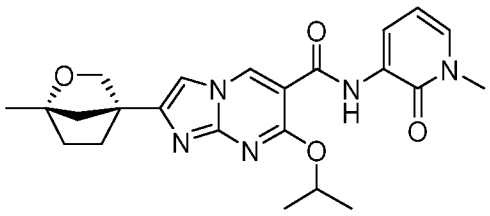
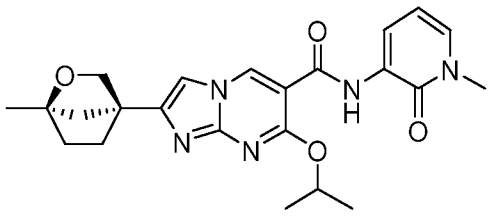
реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Затем объединенный органический слой сушили Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от PE: EA=1:1) с получением рацемического указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, которое дополнительно очищали преп. СФХ (Колонка: ChiralCel OD-3 (150 x 4,6 мм, 3 мкм), 40 °C; подвижная фаза: 50% 0,05% DEA ИПС) с получением rel-7-циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида (19,4 мг, выход 21,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: м/z = 423,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,48 (с, 3H), 1,89-1,72 (м, 3H), 1,93-1,90 (м, 1H), 1,97-1,94 (м, 1H), 2,02-1,99 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 1H), 2,20-2,14 (м, 1H), 2,39-2,30 (м, 2H), 2,72-2,66 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,95 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 4,13-4,10 (м, 1H), 5,62-5,55 (м, 1H), 6,76 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,17 (с, 1H), 10,06 (с, 1H).

Пример 651: 7-Циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



К смеси 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 313, 60 мг, 0,18 ммоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2(1H)-она (38 мг, 0,25 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли раствор T3P® (50 % масс. в EtOAc)® (0,91 ммоль, 0,5 мл, чистота 50%) при комн. темп. После перемешивания в течение 2 ч, реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ДХМ и EtOAc, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали обращенно-фазной ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием [XSelect CSH Prep C18 5 мкм OBD 19x100 мм], элюирование подвижной фазой A: MeCN; подвижная фаза B: H_2O, Модификатор: 0,1% NH_4OH с получением 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида (24,6 мг, выход 29%). m/z 462,0 (M+H)+, δ 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м. д. 0,90 - 0,94 (м, 2 H) 1,03 - 1,08 (м, 2 H) 1,43 (с, 3 H) 1,73 - 1,80 (м, 3 H) 1,90 - 1,97 (м, 1 H) 1,99 (дд, J=4,58, 1,53 Гц, 2 H) 2,52 - 2,58 (м, 5 H) 3,87 (с, 2 H) 5,36 - 5,52 (м, 1 H) 6,31 (т, J=7,02 Гц, 1 H) 7,35 (дд, J=7,32, 1,83 Гц, 1 H) 7,72 (с, 1 H) 8,44 (дд, J=7,32, 1,83 Гц, 1 H) 9,48 (с, 1 H) 10,71 (с, 1 H).

Пример 652 и пример 653: 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид и 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид

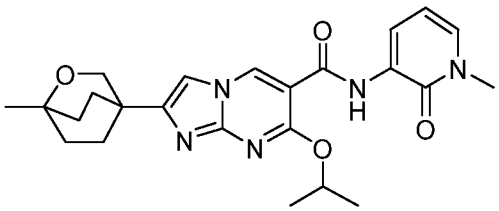
*Стереохимию произвольно присваивали

К раствору 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 345, 150 мг, 0,453 ммоль) и 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она (112 мг, 0,91 ммоль) в пиридине (3,0 мл, 37 ммоль) добавляли раствор T3P® (50% масс. в EtOAc)® (3,0 мл, 5 ммоль, чистота 50%). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток разбавляли смесью воды (10 мл) и водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл X 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили (Na_2SO_4), и фильтровали. Фильтрат очищали преп-ВЭЖХ (Колонка:Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: элюируя 49%-69% воды (0,05%(NH_4HCO_3)-ACN) с получением 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида (90,0 мг, 0,195 ммоль, выход 43,1%, чистота 95%) в виде рацемического белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 438,3 $[M+H]^+$. Рацемический продукт очищали СФХ (Колонка: Phenomenex - Cellulose-2 (250 мм *30 мм, 5 мкм); Подвижная фаза: A: CO_2 B:изопропанол (0,05% DEA); изократная: 60% B; скорость потока: 2,8 мл/мин; темп. колонки: 35 °C; обратное давление: 1500 фунтов на кв. дюйм) с получением примера 652 (Пик 1, 35,2 мг, выход 44,0%, >99% ee) и примера 653 (Пик 2, 28,4 мг, выход 35,5%, >99% ee) в виде желтых твердых веществ.

*Пик 1, Пример 652: 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид, 35,2 мг, ^{1}H ЯМР: (500МГц, Метанол-d4) δ м. д. = 9,34 (с, 1H), 8,53 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,33 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,34 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,74 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,03 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 3,90 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,19 – 2,10 (м, 1H), 2,07 – 2,00 (м, 1H), 1,96 – 1,91 (м, 2H), 1,89 – 1,76 (м, 2H), 1,62 (д, J = 6,5 Гц, 6H), 1,45 (с, 3H); ЖХМС m/z = 438,3 $[M+H]^+$.

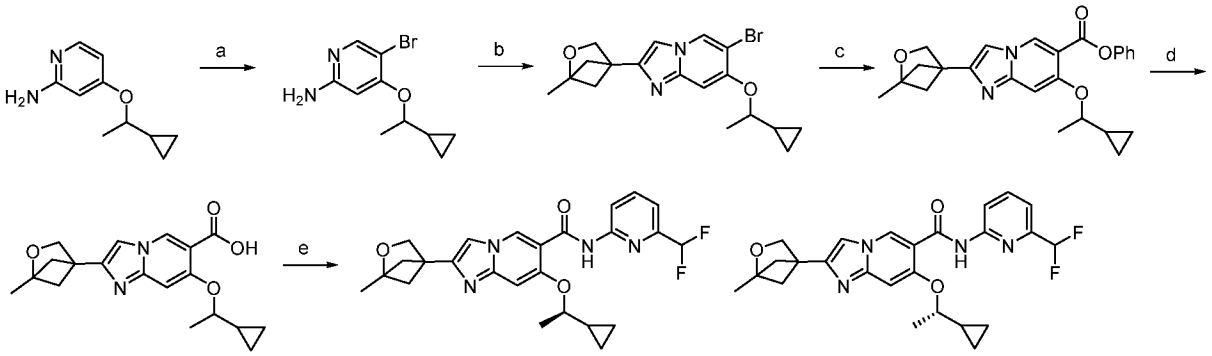
*Пик 2, Пример 653: 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид, 28,4 мг, ^{1}H ЯМР: (500МГц, Метанол-d4) δ м. д. = 9,30 (с, 1H), 8,48 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,29 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,30 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,71 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,00 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 3,88 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,12 – 2,08 (м, 1H), 2,07 – 1,99 (м, 1H), 1,95 – 1,89 (м, 2H), 1,86 – 1,76 (м, 2H), 1,60 (д, J = 6,5 Гц, 6H), 1,45 (с, 3H); ЖХМС m/z = 438,3 $[M+H]^+$.

Пример 654: 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



К раствору 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (Метод получения 359, 50 мг, 0,145 ммоль) и 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она (35,9 мг, 0,290 ммоль) в T3P® (50% масс. в EtOAc)® (2,5 мл, 50% в EtOAc) добавляли пиридин (2,50 мл, 31 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. К смеси добавляли насыщенный водн. $NaHCO_3$ до pH = 7. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Затем объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, и остаток очищали преп-ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: элюирование 33%- 63% воды (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN) с получением 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамида (32,0 мг, выход 44,7%, чистота 91%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,81 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,56 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,05 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 6,26 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,91–5,85 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,23-2,21 (м, 2H), 2,01–1,95 (м, 4H), 1,76-1,74 (м, 2H), 1,62 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H), 1,18 (с, 3H); ЖХМС m/z = 452,1 $[M+H]^+$.

Примеры 655 и 656: (R)-7-(1-циклопропилэтокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и (S)-7-(1-циклопропилэтокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



*Стереохимию произвольно присваивали

Стадия a: 1-Бромпирролидин-2,5-дион (0,6 г, 3,37 ммоль) добавляли к смеси 4-(1-циклопропилэтокси)пиридин-2-амина (600 мг, 3,37 ммоль) в MeCN (5,6 мл) при 0 °C. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, гасили водн. насыщ. $NaHCO_3$, трижды экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали с получением 5-бром-4-(1-циклопропилэтокси)пиридин-2-амина (0,7 г, 2,72 ммоль, выход 81%), который использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. ЖХМС (ИЭР) m/z 257,0 (M+H)+.

Стадия b: Смесь метил-5-бром-4-(1-циклопропилэтокси)пиридин-2-амина (700 мг, 2,72 ммоль), 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этанона (595 мг, 2,72 ммоль) и $NaHCO_3$ (686 мг, 8,16 ммоль) в MeCN (3,9 мл) и толуоле (3,9 мл) нагревали при 90 °C в течение 16 ч. После прибавления силикагеля и MeOH смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (сухая загрузка, градиент 0-40% 3:1 EtOAC/EtOH в гептанах) с получением метил-бром-7-(1-циклопропилэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (700 мг, выход 68%). ЖХМС (ИЭР) m/z 379,1 $(M+H)^+$.

Стадия c: Триэтиламин (4,65 ммоль, 644 мкл) добавляли к смеси -бром-7-(1-циклопропилэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (700 мг, 1,86 ммоль), диацетокси палладия (12,5 мг, 55,8 мкмоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенил-фосфана (64,5 мг, 111,6 мкмоль) и фенилформиата (4,65 ммоль, 500 мкл) в MeCN (4,6 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 16 ч, а затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-60% градиент 3:1 EtOAC/EtOH в гептанах) с получением фенил-7-(1-циклопропилэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (700 мг, выход 90%). ЖХМС (ИЭР) m/z 419,3.

Стадия d: Смесь фенил-7-(1-циклопропилэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилата (450,0 мг, 1,08 ммоль) и гидрат гидроксида лития (90,6 мг, 2,16 ммоль) в MeOH (0,5 мл), ТГФ (3,9 мл) и воде (0,9 мл) перемешивали 16 ч при комнатной температуре перед тем, как разбавляли водой и приводили до pH ~2 с помощью 4,0 М раствора хлористого водорода в диоксане. Водн. слой затем экстрагировали трижды EtOAc, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 7-(1-циклопропилэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. Предположительно выход 100%. ЖХМС (ИЭР) m/z 262,2 (M+H)+.

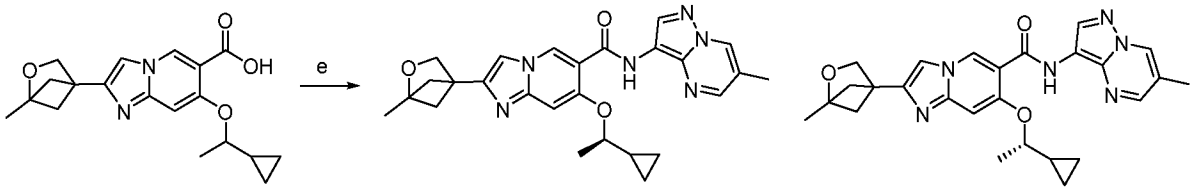
Стадия e: К смеси 7-(1-циклопропилэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (120 мг, 350 мкмоль), 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорида (82 мг, 455,6 мкмоль) в пиридине (1,2 мл) добавляли раствор T3P® (50 % масс. в EtOAc)® (1,75 ммоль, 1 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч, реакционную смесь разбавляли водой, трижды экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали обращенно-фазной водный раствор [XSelect CSH Prep C18 5 мкм OBD 19x100 мм], элюирование подвижной фазой A: MeCN; подвижная фаза B: H_2O, Модификатор: 0,1% NH_4OH с получением 7-(1-циклопропилэтокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (25 мг), который подвергали хиральному разделению (CHIRALPAK AD-H 30x250мм, 5 мкм способ: 30% MeOH масс./0,1% DEA в CO_2 (скорость потока: 100 мл/мин, ABPR 120 бар, MBPR 40 фунтов на кв. дюйм, температура колонки 40 °C) с получением:

*Пик 1, Пример 655: (R)-7-(1-циклопропилэтокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (6,1 мг), m/z 469,2 (M+H)+, 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м. д. 0,39 - 0,58 (м, 2 H) 0,74 (д, J=8,03 Гц, 2 H) 1,38 - 1,48 (м, 1 H) 1,53 (с, 3 H)

1,56 (д, J=6,02 Гц, 3 H) 1,88 - 2,00 (м, 2 H) 2,06 (д, J=4,52 Гц, 2 H) 4,06 (с, 2 H) 4,11 - 4,24 (м, 1 H) 6,29 - 6,65 (м, 1 H) 6,97 (с, 1 H) 7,35 - 7,42 (м, 2 H) 7,88 (т, J=8,03 Гц, 1 H) 8,47 (д, J=8,28 Гц, 1 H) 9,02 (с, 1 H) 10,84 (с, 1 H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м. д. -116,32 (д, J=9,54 Гц, 1 F).

*Пик 2: Пример 656: (S)-7-(1-циклопропилэтокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (6,2 мг). m/z 469,2 (M+H)+, 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м. д. 0,36 - 0,55 (м, 2 H) 0,74 (д, J=8,28 Гц, 2 H) 1,37 - 1,46 (м, 1 H) 1,53 (с, 3 H) 1,56 (д, J=6,02 Гц, 3 H) 1,95 (д, J=4,77 Гц, 2 H) 2,06 (шир. д, J=4,77 Гц, 2 H) 4,06 (с, 2 H) 4,17 (квин., J=6,53 Гц, 1 H) 6,31 - 6,69 (м, 1 H) 6,96 (с, 1 H) 7,35 - 7,47 (м, 2 H) 7,88 (т, J=7,91 Гц, 1 H) 8,47 (д, J=8,28 Гц, 1 H) 9,02 (с, 1 H) 10,84 (с, 1 H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ м. д. -116,32 (д, *J*=9,54 Гц, 1 F).

Примеры 657 и 658: (R)-7-(1-циклопропилэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид и (S)-7-(1-циклопропилэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



*Стереохимию произвольно присваивали

К смеси 7-(1-циклопропилэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (Пример 655, 120 мг, 350,5 мкмоль), 6-(дифторметил)пиридин-2-амина гидрохлорид (82 мг, 455,6 мкмоль) в пиридине (1,2 мл) добавляли раствор T3P® (50 % масс. в EtOAc)® (1,75 ммоль, 1 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч, реакционную смесь разбавляли водой, трижды экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали обращенно-фазной водный раствор [XSelect CSH Prep C18 5 мкм OBD 19x100 мм], элюирование подвижной фазой A: MeCN; подвижная фаза B: H_2O, Модификатор: 0,1% NH_4OH с получением 7-(1-циклопропилэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамида (15 мг), который подвергали хиральному разделению (CHIRALPAK AD-H 30x250 мм, 5 мкм способ: 30% EtOH масс./0,1% DEA в CO2 (скорость потока: 100 мл/мин, ABPR 120 бар, MBPR 40 фунтов на кв. дюйм, температура колонки 40 °C) с получением:

*Пик 1: Пример 657, (R)-7-(1-циклопропилэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (2,9 мг), m/z 473,6 (M+H)+, 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м. д. 0,41 - 0,56 (м, 2 H) 0,71 (шир. д, J=8,28 Гц, 2 H) 1,54 (с, 3 H) 1,55 - 1,60 (м, 1 H) 1,64 (д, J=6,02 Гц, 3 H) 1,97 (шир. д, J=4,52 Гц, 2 H) 2,08 (шир. д, J=4,27 Гц, 2 H) 2,39 (с, 3 H) 4,08 (с, 2 H) 4,11 - 4,18 (м, 1 H) 6,99 (с, 1 H) 7,38 (с, 1 H) 8,26 (д, J=1,76 Гц, 1 H) 8,41 (с, 1 H) 8,86 (с, 1 H) 9,08 (с, 1 H) 10,66 (с, 1 H).

*Пик 2: Пример 658, (S)-7-(1-циклопропилэтокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (2,9 мг), m/z 473,6 (M+H)+, 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м. д. 0,41 - 0,53 (м, 2 H) 0,70 (шир. д, J=8,28 Гц, 2 H) 1,54 (с, 3 H) 1,56 - 1,61 (м, 1 H) 1,64 (д, J=6,02 Гц, 3 H) 1,97 (шир. д, J=5,77 Гц, 2 H) 2,08 (шир. д, J=4,27 Гц, 2 H) 2,39 (с, 3 H) 4,08 (с, 2 H) 4,11 - 4,20 (м, 1 H) 6,98 (с, 1 H) 7,38 (с, 1 H) 8,26 (д, J=1,76 Гц, 1 H) 8,41 (с, 1 H) 8,86 (с, 1 H) 9,08 (с, 1 H) 10,66 (с, 1 H).

АНАЛИЗЫ

Соединения по данному изобретению оценивали на их способность ингибировать активность IRAK4. Ингибирующие свойства описанных в данном документе соединений по данному изобретению могут быть подтверждены тестированием в любом из следующих анализов.

Биохимические анализы

2-часовой биохимический анализ 10 мкМ АТФ использует формат MesoScale Detection (MSD). Киназная реакция основана на фосфорилировании IRAK4 меченного биотином пептида (последовательность петли активации IRAK1 360-389).

Киназную реакцию в 30 мкл проводят в лунках 384-луночного полипропиленового аналитического планшета с 0,1 нМ IRAK4, 1,6 мкМ биотинилированного пептидного субстрата и 10 мкМ АТФ в 50 мМ Hepes, pH 7,5, 60 мМ. NaCl, 5 мМ $MgCl_2$, 0,25 мМ $MnCl_2$, 2 мМ ДТТ, 0,01% БСА и 1% ДМСО (из маточного раствора соединения в ДМСО), в течение 2 часов при комнатной температуре.Активность гасили 11 мкл 70 мМ EDTA, pH 8.

Чтобы обнаружить фосфорилированный биотинилированный пептидный субстрат, 30 мкл реакционной смеси добавляют в эквивалентные лунки 384-луночного планшета MesoScale, покрытого стрептавидином (Meso Scale Discovery #L21SA-1).После 1 часа инкубации планшета в течение 1 часа при комнатной температуре при осторожном перемешивании лунки планшета промывают 3 раза 50 мМ Трис, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 0,02% Tween-20.

Затем в каждую лунку добавляли объем 25 мкл 1:500 поликлональных кроличьих антител против P-треонина плюс 1:500 козьих антител против кроличьих сульфо-меток (Meso Scale Discovery R32AB-1) в 50 мМ Трис, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 0,02% Tween-20 плюс 2% БСА. После 1 часа инкубации планшета в течение 1 часа при комнатной температуре при осторожном перемешивании лунки планшета промывают 3 раза 50 мМ Трис, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 0,02% Tween-20. Объем 40 мкл 2-кратного буфера считывания MSD (Meso Scale Discovery R92TC-1) добавляют в каждую лунку, и планшет немедленно считывается в считывающем устройстве для планшетов MSD (Meso Scale Discovery).

2-часовой биохимический анализ 1 мМ АТФ IRAK4 проводили, как описано выше, но с 100 пМ IRAK4 и 1 мМ АТФ.

Таблица данных активности:

Номер примера	IRAK4 Биохимический анализ (10 мкМ ATP, 2 ч) IC_{50} (мкМ)	IRAK4 Биохимический анализ (1мМ ATP, 2 ч) IC_{50} (мкМ)
1		0,0298

2		0,0586
3		0,2169
4		0,2349
5		0,0721
6		0,1514
7		0,0166
8	0,009	0,0263
9	0,009	0,0242
10	0,008	0,0293
11	0,002	0,0034
12	0,032	
13	0,017	
14	0,026	
15	0,031	
16	0,008	
17	0,002	
18	0,001	
19	0,006	
20	0,003	
21	0,003	0,0085
22	0,005	0,0180
23	0,025	
24	0,007	0,0210
25		0,0031
26		0,1238
27		0,0198
28		0,0969
29		0,0041
30		0,0735
31		0,0150
32	0,008	0,0130
33	0,005	0,0140
34	0,057	
35	0,012	
36	0,008	0,0262
37	0,009	0,0253
38	0,002	0,0048
39	0,024	
40	0,009	0,0305
41	0,005	0,0157

42	0,031	
43	0,002	0,0032
44	0,003	0,0088
45	0,013	0,0401
46	0,037	
47	0,092	
48	0,013	0,0400
49	0,350	
50	0,003	
51	0,003	
52		0,0075
53		0,0352
54		0,0065
55		0,0135
57		0,0041
58		0,0105
59		0,0137
60		0,0288
61		0,0351
62		0,0038
63		0,0078
64	0,001	0,0017
65	0,001	0,0015
66		0,0250
67		0,0397
68		10,0000
69		0,0444
70		0,0169
71		0,0311
72	0,008	
73	0,001	
74	0,005	0,0134
75	0,006	
76		0,0095
77		0,0740
78		0,0475
79		0,0126
80		0,0290
81		0,2316
82		0,1191

83		0,2635
84		7,5106
85	0,001	
86		0,0340
87		0,0329
88		0,0509
89		5,6945
90		0,0015
91	0,079	
92		0,0003
93		0,0002
94		0,0178
95		0,0005
96		0,0002
97		0,0003
98		0,0038
99		0,0073
100		0,0178
101		0,0175
102		0,0004
103		0,0032
104		0,0476
105	0,043	
106	0,080	
107	0,013	0,0400
108		0,0669
109		0,1145
110		0,0082
111		0,0198
112		0,5135
113		0,0357
114		0,0153
115		0,0061
116		0,0106
117	0,567	
118	0,004	0,0174
119	0,792	
120	0,018	
121	0,003	0,0092
122	0,015	0,0579

123	0,741	
124	0,122	
125	0,004	0,0129
126	0,660	
127	0,200	
128	0,067	
129	0,016	
130	0,140	
131	0,025	
132	0,034	
133	0,255	
134	0,632	
135	0,014	0,0645
136	0,944	
137	0,132	
138	0,065	
139	0,725	
140	0,822	
141	0,008	0,0245
142	0,014	0,0383
143	0,010	0,0354
144	0,007	0,0251
145	0,013	0,0419
146	0,009	0,0311
147	0,010	0,0417
148	0,087	
149	0,794	
150	0,023	
151	0,046	
152	0,023	
153	0,019	
154	0,412	
155	0,230	
156	0,147	
157	0,021	
158	0,008	0,0257
159	0,020	
160	0,070	
161	0,346	
162	0,001	0,0016

163	0,688	
164	0,037	
165	0,024	
166	0,306	
167	0,073	
168	0,011	0,0378
169	0,012	0,0296
170	0,002	0,0053
171	0,845	
172	0,021	
173	0,004	0,0160
174	0,007	0,0477
175	0,744	
176	0,030	
177	0,861	
178	0,305	
179	0,004	0,0089
180	0,019	
181	0,169	
182		0,5593
183		0,0069
184		0,2078
185		0,0434
186		0,3119
187		0,1484
188		0,3262
189		0,0165
190		0,1109
191		0,2699
192		0,0429
193		0,0027
194		0,6237
195		0,1233
196		0,0091
197		0,1658
198		0,0759
199		0,1810
200		0,0115
201		0,3785
202		0,0137

203	0,004	0,0096
204		0,4292
205		0,0341
206		0,0128
207		0,0147
208		0,0209
209		0,0057
210		0,3023
211		0,0116
212		0,0160
213		0,0607
214		0,0715
215		0,0013
216		0,0005
217		0,0017
218		0,0002
219		0,0069
220		0,0115
221		0,0006
222		0,0081
223		0,0022
224		0,0086
225		0,0052
226		0,0024
227		0,0003
228		0,0052
229		0,0393
230		0,0030
231		0,0071
232		0,0031
233		0,0025
234		0,0053
235		0,0035
236		0,0002
237		0,0003
238		0,0064
239		0,0008
240		0,0023
241		0,0015
242		0,0013

243		0,0002
244		0,0059
245		0,0003
246		0,0002
247		0,0002
248		0,0002
249		0,0007
250		0,0013
251		0,0153
252		0,0004
253		0,0004
254		0,0010
255		0,1579
256		0,0009
257		0,0003
258		0,0596
259		0,0005
260		0,0005
261		0,0047
262		0,0280
263		0,0002
264		0,0002
265		0,0067
266		0,0013
267		0,0020
268		0,0083
269		0,0012
270		0,0023
271		0,0073
272		0,0098
273		0,0047
274		0,0016
275		0,0007
276		0,0009
277		0,0061
278		0,0011
279		0,0038
280		0,0019
281		0,0264
282		0,0087

283		0,0025
284		0,0056
285		0,0060
286		5,9810
287		7,1366
288		1,2307
289		0,0002
290		0,0276
291		0,0125
292		0,0026
293		0,0028
294		0,0056
295		0,0097
296		0,0011
297		0,0048
298		0,0630
299		0,0005
300		0,0022
301		0,0066
302		0,0077
303		0,0014
304		0,0050
305		0,0005
306		0,0031
307		0,0005
308		0,0020
309		0,0299
310		0,0010
311		0,0014
312		0,0021
313		0,0036
314		0,0258
315		0,0045
316		0,0050
317		0,0220
318		0,0010
319		0,0016
320		0,0004
321		0,0003
322		0,0019

323		0,0007
324		0,0020
325		0,0086
326		0,0019
327		0,0372
328		0,0060
329		0,0012
330		0,0002
331		0,0020
332		0,0052
333		0,0052
334		0,0599
335		0,0006
336		0,0021
337		0,0004
338		0,0105
339		0,0008
340		0,0067
341		0,0009
342		0,0010
343		0,0048
344		0,0034
345		0,0022
346		0,0085
347		0,0006
348		0,0082
349		0,0053
350		10,0000
351		10,0000
352		6,5279
353		0,0025
354		0,0053
355		0,0016
356		0,0011
357		0,0003
358		0,0017
359		0,0009
360		0,0111
361		0,0037
362		0,0082

363		0,0086
364		0,0057
365		0,0128
366		0,0065
367		0,0079
368		0,0002
369		0,0008
370		0,0016
371		0,0003
372		0,0576
373		0,0006
374		0,0014
375		0,0067
376		0,0018
377		0,0003
378		0,0002
379		0,0010
380		0,0002
381		0,0004
382		0,0046
383		0,0001
384		0,0002
385		0,0004
386		0,0012
387		0,0009
388		0,0002
389		0,0032
390		0,0090
391		0,0034
392		0,0018
393		0,0001
394		0,0057
395		0,0057
396		0,0076
397		0,0134
398		0,0002
399		0,0030
400		0,0136
401		0,0002
402		0,0002

403		0,0008
404		0,0077
406		0,0003
407		0,0052
408		0,0007
409		0,0015
410		0,0002
411		0,0008
412		0,0012
413		0,0001
414		0,0033
415		0,0085
416		0,0006
417		0,0002
418		0,0021
419		0,0033
420		0,0003
421		0,0002
422		0,0005
423		0,0054
424		0,0007
425		0,0004
426		0,0003
427		0,0007
428		0,0016
429		0,0018
430		0,0027
431		0,0008
432		0,0006
433		0,0006
434		0,0005
435		0,0051
436		0,0008
437		0,0017
438		0,0015
439		0,0028
440		0,0043
441		0,0034
442		0,0002
443		0,0017

444		0,0042
445		0,0006
446		0,0046
447		0,0014
448		0,0013
449		0,0015
450		0,0003
451		0,0065
452		0,0008
453		0,0007
454		0,0024
455		0,0012
456		0,0071
457		0,0002
458		0,0019
459		0,0084
460		0,0099
461		0,0072
462		0,0032
463		0,0057
464		0,0081
465		0,0079
466		0,0057
467		0,0010
468		0,0070
469		0,0412
470		0,0015
471		0,0058
472		0,0064
473		0,0064
474		0,0007
475		0,0088
476		0,0088
477		0,0011
478		0,0055
479		0,0092
480		0,0075
481		0,0089
482		0,0067
483		0,0090

484		0,0073
485		0,0090
486		0,0075
487		0,0027
488		0,0081
489		0,0031
490		0,0065
491		0,0023
492		0,0016
493		0,0032
494		0,0039
495		0,0088
496		0,0047
497		0,0070
498		0,0043
499		0,0017
500		0,0021
501		0,0069
502		0,0004
503		0,0055
504		0,0018
505		0,0005
506		0,0038
507		0,0095
508		0,0023
509		0,0003
510		0,0010
511		0,0042
512		0,0090
513		0,0003
514		0,0005
515		0,0014
516		0,0015
517		0,0043
518		0,0040
519		0,0030
520		0,0001
521		0,0118
522		0,0005
523		0,0023

524		0,0111
525		0,0185
526		0,0003
527		0,0044
528		0,0052
529		0,0003
530		0,0056
531		0,0008
532		0,0029
533		0,0037
534		0,0135
535		0,0011
536		0,0016
537		0,0063
538		0,0003
539		0,0229
540		0,0008
541		0,0002
542		0,0001
543		0,0044
544		0,0002
545		0,0013
546		0,0086
547		0,0008
548		0,0082
549		0,0034
550		0,0020
551		0,0019
552		0,0097
553		0,0015
554		0,0008
555		0,0016
556		0,0005
557		0,0003
558		0,0011
559		0,0007
560		0,0012
561		0,0014
562		0,0007
563		0,0005

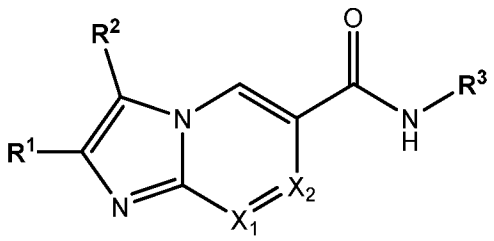
564		0,0003
565		0,0005
566		0,0009
567		0,0002
568		0,0002
569		0,0024
570		0,0004
571		0,0017
572		0,0004
573		0,0018
574		0,0002
575		0,0007
576		0,0002
577		0,0002
578		0,0002
579		0,0004
580		0,0017
581		0,0037
582		0,0006
583		0,0008
584		0,0154
585		0,0115
586		0,0020
587		0,0032
588		0,0015
589		0,0024
590		0,0001
591		0,0001
592		0,0034
593		0,0065
594		0,0056
595		0,0128
596		0,0063
597		0,0140
598		0,0041
599		0,0056
600		0,0012
601		0,0019
602		0,0051
603		0,0053

604		0,0003
605		0,0004
606		0,0023
607		0,0031
608		0,0001
609		0,0001
610		0,0008
611		0,0013
612		0,0004
613		0,0005
614		0,0002
615		0,0002
616		0,0002
617		0,0006
618		0,0006
619		0,0001
620		0,0006
621		0,0014
622		0,0040
623		0,0050
624		0,0002
625		0,0003
626		0,0006
627		0,0004
628		0,0001
629		0,0003
630		0,0003
631		0,0004
632		0,0018
633		0,0016
634		0,0023
635		0,0026
636		0,0037
637		0,0445
638		0,0045
639		0,0181
640		0,0007
641		0,0062
642		0,0013
643		0,0004

644		0,0012
645		0,0005
646		0,0008
647		0,0013
648		0,0045
649		0,0002
650		0,0001
651		0,0005
652		0,0005
653		0,0011
654		0,0005
655		0,0004
656		0,0002
657		0,0009
658		0,0006

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I'):



;

(I')

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-5} алкила, C_{3-6}циклоалкила, -C_{1-2} алкил-C_{3-6}циклоалкила, полностью насыщенного 4–7-членного гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, -C_{1-2} алкил-C_{4-7} гетероцикла, причем C_{4-7} гетероцикл может быть полностью или частично насыщенным и содержать 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, -C_{1-4} алкил-O-C_{1-2} алкила, полностью насыщенного 5–8-членного мостикового карбоциклического кольца, полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, 5-10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, и 5-10-членной спиро-гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где R^1 может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^{1a}, которые независимо выбраны из галогена, нитрила, оксо, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, C_{4-7} гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, C_{1-4} алкил-O-C_{1-2} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или галоген;

R^3 выбран из группы, состоящей из

i. 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный гетероарил необязательно замещен 1–3 R^4;

ii. фенил, необязательно замещенный 1–3 R^4,

iii. 5–6-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, имеющий 1–2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен 1–3 R^4;

iv. частично или полностью насыщенный C_{3-6} циклоалкил, который может быть необязательно замещен 1–3 R^4;

v. 7–10-членная конденсированная гетеробициклическая кольцевая система, имеющая 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4; и

vi. 7–10-членная конденсированная бициклическая кольцевая система, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4;

X_1 и X_2 независимо выбраны из N, CH и CR^5, где только один из X_1 или X_2 может представлять собой N;

R^5 выбран из галогена, $C_{1–4}$алкила, нитрила и -OR^6, причем $C_{1–4}$алкил необязательно замещен $C_{1–4}$алкокси;

R^6 представляет собой водород, $C_{1–5}$алкил, $C_{3–6}$циклоалкил, 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, 5-10-членное спирокарбоциклическое кольцо и 5-10-членную спирогетеробициклическую кольцевую систему, содержащую 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем $C_{1–5}$алкил представлен R^6, необязательно замещенным 1–3 заместителями R^{6a}, независимо выбранными из галогена, гидроксила, $C_{1–4}$алкокси, галоген-замещенного $C_{1–4}$алкокси, $C_{3–6}$циклоалкила, фенила, 4–7-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, имеющей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода; $C_{3–6}$циклоалкил представлен R^6, необязательно замещенным 1–3 заместителями R^{6b}, независимо выбранными из галогена, $C_{1–4}$алкила, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила и $C_{1–4}$алкокси; 4–7-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, 5-10-членного спирокарбоциклического кольца и 5-10-членной спирогетеробициклической кольцевой системы, представленной R^6, необязательно замещенным 1–3 заместителями $R^{6c,}$ независимо выбранными из $C_{1–4}$алкила и оксо, и причем указанный $C_{3–6}$циклоалкил, фенил, 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, представленный $R^{6a,}$, необязательно замещены 1–3 R^7;

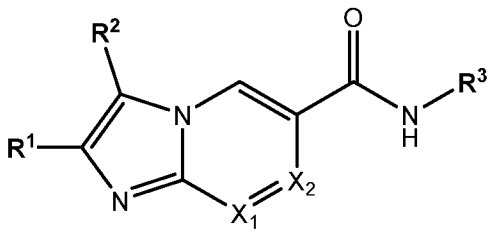
каждый R^7 независимо выбран из оксо, галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила и $C_{1–4}$ алкила;

R^4 в каждом случае независимо выбран из CN, гидроксила, $C_{1–4}$ алкила, CN-замещенного $C_{1–4}$ алкила, оксо, галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$алкила, $C_{1–4}$ алкокси-$C_{1–4}$ алкила, -NR^8R^9, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–4}$ алкокси-$C_{1–4}$ алкокси, гидрокси-замещенного $C_{1–4}$ алкила, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкокси, $C_{3–6}$циклоалкила, -$C_{1–4}$алкил-$C_{3–6}$циклоалкила, C(O)$NR^{10}R^{11}$, $C_{4–7}$ гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный $C_{3–6}$циклоалкил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$ алкила, гидроксила и галогена; или две группы R^4 при одном и том же атоме могут образовывать $C_{3–6}$циклоалкил, или две группы R^4 группы на соседних кольцевых атомах могут образовывать фенил, C_{4-6} карбоцикл, C_{4-6} гетероцикл или 7-членную мостиковую кольцевую систему, необязательно содержащую 1 гетероатом, выбранный из азота и кислорода, причем указанный фенил, $C_{3–6}$циклоалкил C_{4-6} карбоцикл и C_{4-6} гетероцикл может быть необязательно замещен 1–2 $C_{1–4}$ алкилами, галогеном или галоген-замещенным $C_{1–4}$алкилом;

R^8 и R^9, каждый независимо, выбраны из водорода, -C(O)$C_{1–4}$ алкила и $C_{1–4}$ алкила; или R^8 и R^9 могут объединяться с образованием 4-6-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из азота или кислорода, причем указанный дополнительный азот может быть необязательно замещен $C_{1–4}$ алкилом; и

R^{10} и R^{11}, каждый независимо, выбраны из водорода и $C_{1–4}$ алкила.

2. Соединение по п. 1, где соединения представлены формулой (I):



;

(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из $C_{1–5}$ алкила, $C_{3–6}$циклоалкила, -$C_{1–2}$ алкил-$C_{3–6}$циклоалкила, полностью насыщенного 4–7-членного гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, -$C_{1–2}$ алкил-$C_{4–7}$ гетероцикла, причем $C_{4–7}$ гетероцикл может быть полностью или частично насыщенным и содержать 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, -$C_{1–4}$ алкил-O-$C_{1–2}$ алкила, полностью насыщенного 5–8-членного мостикового карбоциклического кольца, полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, 5-10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, и 5-10-членной спиро-гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где R^1 может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые независимо выбраны из галогена, нитрила, оксо, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, гидроксизамещенного $C_{1–4}$ алкила, $C_{1–4}$ алкила, $C_{4–7}$ гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, $C_{1–4}$ алкил-O-$C_{1–2}$ алкила, гидроксила и $C_{1–4}$ алкокси;

R^2 представляет собой водород, $C_{1–4}$ алкил или галоген;

R^3 выбран из группы, состоящей из

i. 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный гетероарил необязательно замещен 1–3 R^4;

ii. фенила, необязательно замещенного 1–3 R^4,

iii. 5–6-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, имеющего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен 1–3 R^4;

iv. частично или полностью насыщенного $C_{3–6}$ циклоалкила, который может быть необязательно замещен 1–3 R^4;

v. 7–10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4; и

vi. 7–10-членной конденсированной бициклической кольцевой системы, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4;

X_1 и X_2 независимо выбраны из N, CH и CR^5, где только один из X_1 или X_2 может представлять собой N;

R^5 выбран из галогена, $C_{1–4}$алкила, нитрила и -OR^6;

R^6 представляет собой водород или необязательно замещенный $C_{1–5}$алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, $C_{1–4}$алкокси, $C_{3–6}$циклоалкил, фенил и 4–7-

членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанные C_{3-6}циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R^7;

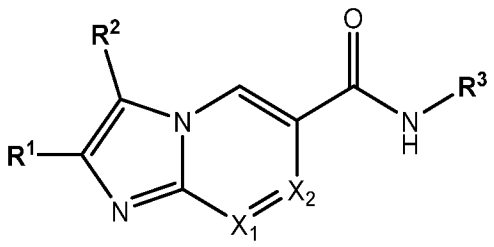
каждый R^7 независимо выбран из оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила;

R^4 в каждом случае независимо выбран из CN, гидроксила, C_{1-4} алкила, CN-замещенного C_{1-4} алкила, оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1-4}алкила, -NR^8R^9, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси-C_{1-4} алкокси, гидрокси-замещенного C_{1-4} алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкокси, C_{3-6}циклоалкила, $C(O)NR^{10}R^{11}$ и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный C_{3-6}циклоалкил и гетероарил могут быть необязательно замещены 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, гидроксила и галогена; или две группы R^4 на одном и том же атоме могут образовывать C_{3-6}циклоалкил, или две группы R^4 на соседних кольцевых атомах могут образовывать фенил, C_{4-6} карбоцикл, C_{4-6} гетероцикл или 7-членную мостиковую кольцевую систему, необязательно содержащую 1 гетероатом, выбранный из азота и кислорода, причем указанный фенил, C_{3-6}циклоалкил C_{4-6} карбоцикл и C_{4-6} гетероцикл могут быть необязательно замещены 1–2 C_{1-4} алкилами, атомами галогена или галоген-замещенными C_{1-4}алкилами;

R^8 и R^9, каждый независимо, выбраны из водорода, -$C(O)C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила; или R^8 и R^9 могут объединяться с образованием 4-6-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из азота или кислорода, причем указанный дополнительный азот может быть необязательно замещен C_{1-4} алкилом; и

R^{10} и R^{11}, каждый независимо, выбраны из водорода и C_{1-4} алкила.

3. Соединение по пп. 1 или 2 формулы (I):



;

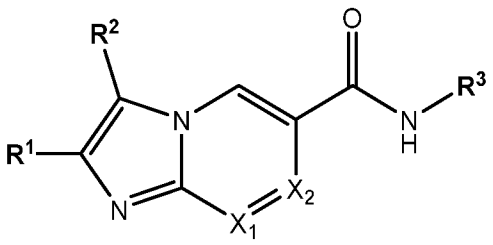
(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 представляет собой H; и

X_1 представляет собой N или CH; и X^2 представляет собой CR^5.

4. Соединение по пп. 1 или 2 формулы (I):



;

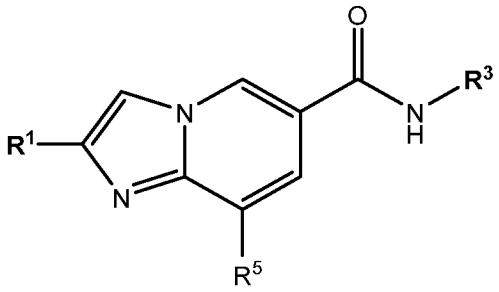
(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 представляет собой H; и

X_1 представляет собой CR^5 и X^2 представляет собой N или CH.

5. Соединение по пп. 1 или 2 формулы (Ia):

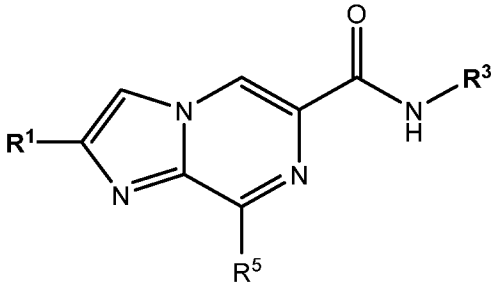


;

(Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по пп. 1 или 2 формулы (Ib):

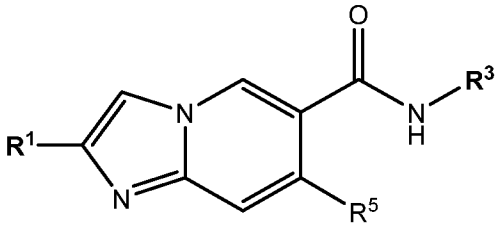


;

(Ib)

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по пп. 1 или 2 формулы (Ic):

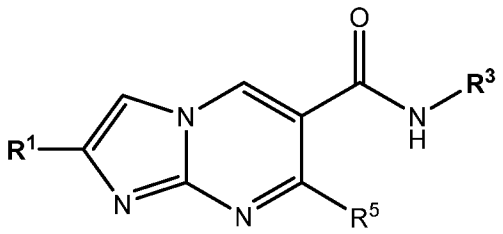


;

(Ic)

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по пп. 1 или 2 формулы (Id):



;

(Id)

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 выбран из группы, состоящей из

i. 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный гетероарил необязательно замещен 1–3 R^4;

ii. фенила, необязательно замещенного 1–3 R^4,

iii. 5–6-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, имеющего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен 1–3 R^4;

iv. частично или полностью насыщенного $C_{3–6}$ циклоалкила, который может быть необязательно замещен 1–3 R^4;

v. 7–10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4; и

vi. 7–10-членной конденсированной бициклической кольцевой системы, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4.

10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, пиридинил-2(1H)-он или 9–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H)-он или бициклический гетероарил, каждый, необязательно замещены 1 или 2 R^4.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–2 атома азота, пиридинил-2(1H)-он или 9–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 2–3 атома азота, причем каждый моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H)-он или бициклический гетероарил необязательно замещен 1 или 2 R^4.

12. Соединение по любому из пп. 1–11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4, в каждом случае, независимо выбран из гидроксила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила.

13. Соединение по любому из пп. 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 выбран из пиридила, оксазолила, пиразинила, оксадиазоила, тиофенила, тиазолила, изотиазолила, пиразолила, имидазолила, причем указанный R^3 необязательно замещен 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила.

14. Соединение по любому из пп. 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 представляет собой пиридинил-2(1H)-он, необязательно замещенный 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила.

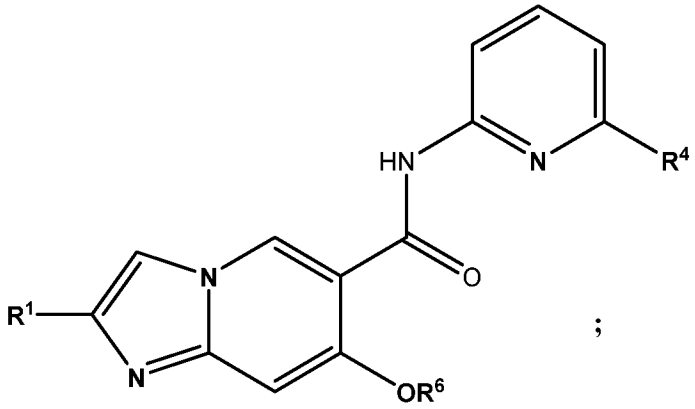
15. Соединение по любому из пп. 1–8, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 представляет собой фенил, причем указанный фенил необязательно замещен 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила.

16. Соединение по любому из пп. 1–8, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 выбран из группы, состоящей из 1,3-дигидроизобензофурана, 2,3-дигидробензофурана, 4-оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутана], оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутана], бицикло[3.1.0]гексана, циклогексила, спиро[2,5]октана, (1S,5R)-1-метилбицикло[3.1.0]гексана, спиро[2,5]октана, 1,2,3,4-тетрагидронафталина, тетрагидрофурана, 2,3-дигидробензофурана, 2,3-дигидро-1H-индена, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина, пиридо[3,2-d]пиримидинила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,4-эпоксинафталина, 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола, 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина, 1,2,3,4-тетрагидронафталина, индолин-2-она, 2,3-дигидробензофурана, пиразоло[1,5-a]пиримидина, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она, хромана и изохромана, причем указанный R^3 необязательно замещен 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила.

17. Соединение по любому из пп. 1–4 формулы (II):



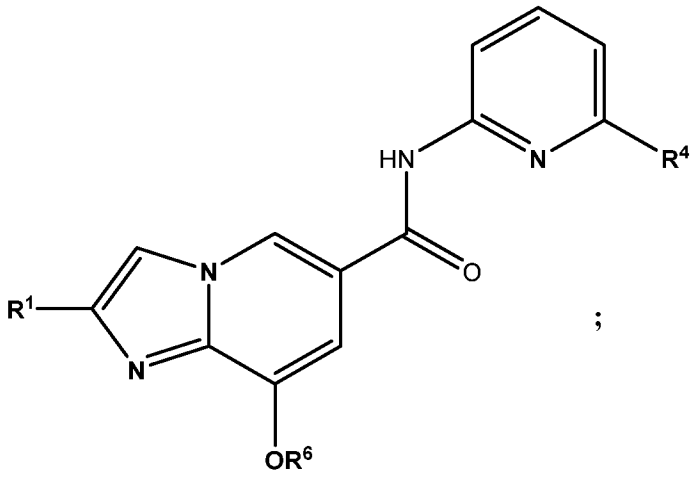
;

(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^6 представляет собой необязательно замещенный $C_{1–5}$алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, $C_{1–4}$алкокси, $C_{3–6}$циклоалкил, фенил и 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанный $C_{3–6}$циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R^7.

18. Соединение по любому из пп. 1–4 формулы (III):



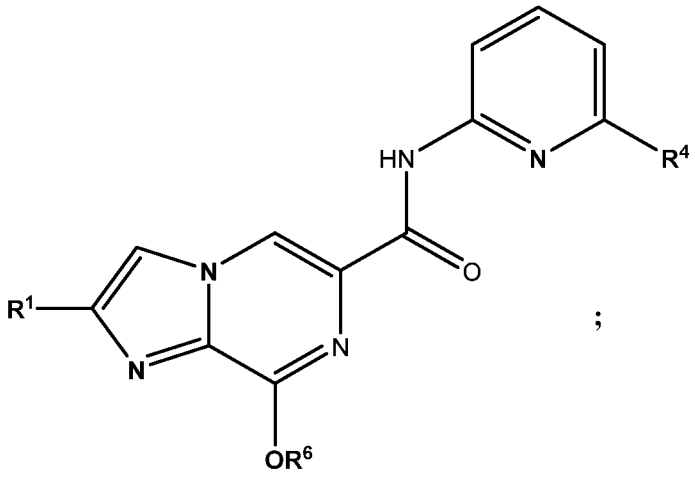
;

(III)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^6 представляет собой необязательно замещенный $C_{1–5}$алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, $C_{1–4}$алкокси, $C_{3–6}$циклоалкил, фенил и 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанный $C_{3–6}$циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R^7.

19. Соединение по любому из пп. 1–4 формулы (IV):



;

(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^6 представляет собой необязательно замещенный $C_{1–5}$алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, $C_{1–4}$алкокси, $C_{3–6}$циклоалкил, фенил и 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанный $C_{3–6}$циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R^7.

20. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой полностью насыщенный $C_{4–7}$ гетероцикл или 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанный $C_{4–7}$ гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система может быть необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$алкила, галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, гидроксила и $C_{1–4}$алкокси; или R^1 представляет собой $C_{1–5}$ алкил, который необязательно замещен 1 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, гидроксизамещенного $C_{1–4}$ алкила, гидроксила, $C_{1–4}$алкокси и $C_{3–6}$циклоалкила, причем указанный $C_{3–6}$циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, гидроксила и $C_{1–4}$алкокси.

21. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой полностью насыщенный $C_{4–7}$ гетероцикл или 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанный $C_{4–7}$ гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система могут быть необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $C_{1–4}$алкила, галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, гидроксила и $C_{1–4}$алкокси.

22. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $C_{1–5}$ алкил, который необязательно замещен 1 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, гидроксила, $C_{1–4}$алкокси и $C_{3–6}$циклоалкила, причем указанный $C_{3–6}$циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, гидроксила и $C_{1–4}$алкокси.

23. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $C_{1–5}$ алкил, замещенный 1 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, гидроксила, $C_{1–4}$алкокси и $C_{3–6}$циклоалкила, причем указанный $C_{3–6}$циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, гидроксила и $C_{1–4}$алкокси.

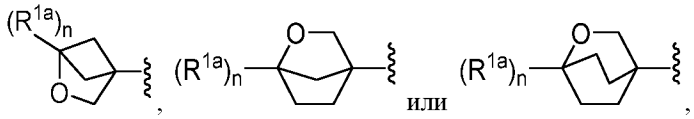
24. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из $C_{3–6}$циклоалкила, -$C_{1–2}$ алкил-$C_{3–6}$циклоалкила, полностью насыщенного 4–7-членного гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, -$C_{1–2}$ алкил-$C_{4–7}$ гетероцикла, причем $C_{4–7}$ гетероцикл может быть полностью или частично насыщенным и содержать 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, полностью насыщенного 5–8-членного мостикового карбоциклического кольца, полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, 5-10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, и 5-10-членной спиро-гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где R^1 может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^{1a}, которые независимо выбраны из галогена, нитрила, оксо, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, гидроксизамещенного $C_{1–4}$ алкила, $C_{1–4}$ алкила, $C_{4–7}$ гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, $C_{1–4}$ алкил-O-$C_{1–2}$ алкила, гидроксила и $C_{1–4}$ алкокси.

25. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 5–8 членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещена одним или двумя заместителями R^{1a}, независимо выбранным из $C_{1–4}$алкила, галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, гидроксила и $C_{1–4}$алкокси.

26. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 5–8 членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую один атом кислорода, и причем 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещена одним или двумя заместителями R^{1a} , независимо выбранными из $C_{1–4}$алкила, галогена, галоген-замещенного $C_{1–4}$ алкила, гидроксила и $C_{1–4}$алкокси.

27. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 5–8 членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, представленную следующей формулой:



где R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил или галоген-замещенный C_{1-4} алкил; и n равно 0 или 1.

28. Соединение по п. 27, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{1a} представляет собой CH_3 или CH_2F.

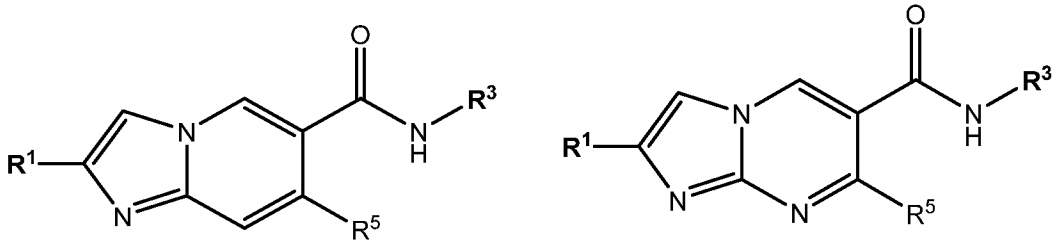
29. Соединение по любому из пп. 1–4 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой полностью насыщенный C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанный C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система могут быть необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4}алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4}алкокси; и

R^3 представляет собой пиридинил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из и C_{1-4} алкила и галоген-замещенного C_{1-4} алкила.

30. Соединение по любому из пп. 1–16 и 20–29, где R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5}алкил или необязательно замещенный C_{3-6}циклоалкил, причем C_{1-5}алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила и C_{1-4}алкокси, и C_{3-6}циклоалкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4}алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4}алкокси.

31. Соединение по п. 1, где соединение представлено следующей формулой:



(Ic) или (Id),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой 5–8 членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещена одним или двумя заместителями R^{1a};

R^{1a}, в каждом случае независимо выбран из C_{1-4}алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4}алкокси;

R^3 представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, пиридинил-2(1H)-он или 9–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H) -он или бициклический гетероарил, каждый, необязательно замещены 1 или 2 R^4;

R^4, в каждом случае независимо выбран из гидроксила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, -NR^8R^9 и C_{1-4} алкила;

R^5 представляет собой OR^6; и

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5}алкил или необязательно замещенный C_{3-6}циклоалкил, причем C_{1-5}алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила и C_{1-4}алкокси и C_{3-6}циклоалкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4}алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4}алкокси.

32. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую один атом кислорода, причем 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещена одним заместителем R^{1a};

R^{1a} представляет собой C_{1-4}алкил или галоген-замещенный C_{1-4} алкил;

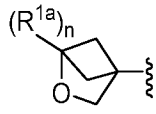
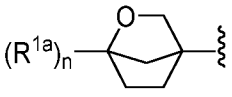
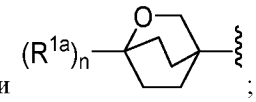
R^3 представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–2 атома азота, пиридинил-2(1H) -он или 9–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 2–3 атома азота, причем каждый моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H)-он или бициклический гетероарил необязательно замещен 1 или 2 R^4;

R^4, в каждом случае независимо выбран из гидроксила, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, и C_{1-4} алкила;

R^5 представляет собой OR^6; и

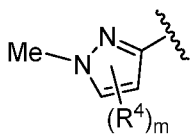
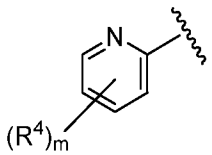
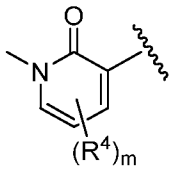
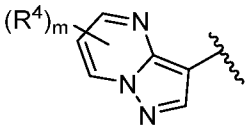
R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5}алкил или необязательно замещенный C_{3-6}циклоалкил, причем C_{1-5}алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, и C_{3-6}циклоалкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранным из C_{1-4}алкила, галоген-замещенного C_{1-4}алкила и галогена.

33. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1представляет собой  ,  или  ;

R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил или галоген-замещенный C_{1-4} алкил;

n равно 0 или 1;

R^3 представляет собой  ,  ,  или  ;

R^4 представляет собой гидроксил, C_{1-4} алкил или галоген-замещенный C_{1-4} алкил;

m равно 0, 1 или 2;

R^5 представляет собой OR^6; и

R^6 представляет собой $C_{1–4}$алкил или C_{4-6}циклоалкил.

34. Соединение по п. 33, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{1a} представляет собой CH_3 или CH_2F; и R^4 представляет собой CH_3, CHF_2 или OH, и R^6 представляет собой $–CH(CH_3)_2$, циклобутил или циклопентил.

35. Соединение формулы I по п. 1, выбранное из соединения любого из примеров 1–658, или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль.

37. Фармацевтическая композиция по п. 36, дополнительно содержащая один или более дополнительных фармацевтических агентов.

38. Способ лечения IRAK4-опосредованного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту соединения или его фармацевтически приемлемой соли по пп. 1–35 или фармацевтической композиции по любому из пп. 36-37.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что IRAK4-опосредованное заболевание выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, анкилозирующего спондилита, остеопороза, системного склероза, рассеянного склероза, псориаза, сахарного диабета I типа, сахарного диабета II типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, гипериммуноглобулинемии D, синдрома периодической лихорадки, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Шницлера, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла с началом во взрослом возрасте, подагры, псевдоподагры, синдрома SAPHO, болезни Кастлемана, сепсиса, инсульта, атеросклероза, целиакии, дефицита антагониста рецептора IL-1, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянного склероза и рака.

40. Способ по п. 38, отличающийся тем, что IRAK4-опосредованное заболевание выбрано из группы, состоящей из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний и/или нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, аллергии, астмы, гормонозависимых заболеваний, ишемического инсульта, церебральной ишемии, гипоксии, черепно-мозговой травмы, хронической травматической энцефалопатии, эпилепсии, болезни Паркинсона и бокового амиотрофического склероза.