

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390636 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.14(22) Дата подачи заявки
2021.08.18

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)
C07D 451/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TLR9

(31) 63/067,452

(32) 2020.08.19

(33) US

(86) PCT/US2021/046420

(87) WO 2022/040259 2022.02.24

(71) Заявитель:

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

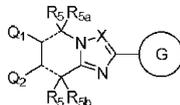
(72) Изобретатель:

Юн Дэвид С., Рэгуэйро-Рэн Алисия,
Дегнан Эндрю П., Ву Гэнг (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) Раскрыты соединения формулы (I)



или их соли или пролекарства, причем X, G, Q₁, Q₂, R₅, R_{5a} и R_{5b} определены в настоящем документе. Кроме того, раскрыты способы применения таких соединений в качестве ингибиторов TLR9, а также фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Эти соединения являются пригодными для применения в целях лечения, предотвращения или замедления фиброзных заболеваний.

A1

202390636

202390636

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TLR9

ОПИСАНИЕ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной патентной заявки США № 63/067,452, поданной 19 августа 2020 года, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ.

Область и предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение в целом относится к замещенным бициклическим соединениям, пригодным для применения в качестве ингибиторов передачи сигнала через толл-подобный рецептор 9 (TLR9). В настоящем документе представлены замещенные бициклические соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению и являются применимыми для лечения состояний, связанных с модуляцией TLR9, таких как воспалительные и аутоиммунные заболевания, а также к способам ингибирования активности TLR9 у млекопитающих.

Толл-подобные рецепторы (TLR) представляют собой трансмембранные белки, обладающие способностью инициировать воспалительную реакцию при распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) или ассоциированных с микроорганизмами молекулярных паттернов (MAMP). Всего было идентифицировано 10 человеческих TLR, которые могут быть расположены на клеточной поверхности или, как в случае TLR7, 8 и 9, в эндолизосомах. TLR9 распознает метилированную одноцепочечную ДНК, содержащую цитозин-фосфат-гуаниновые (CpG) мотивы, которые обычно обнаруживаются в бактериальной и митохондриальной ДНК (мтДНК). TLR9 может способствовать фиброгенезу, способствуя воспалению через MyD88-зависимый сигнальный путь, который в конечном итоге опосредует активацию IL-6, IFN- α , IL-1 β и TNF- α среди других цитокинов. (Barton G.M., Kagan J.C. (2009), Nat. Rev. Immunol., 9(8), 535-42; Li X., Jiang S., Tapping R.I. (2010), Cytokine, 49(1), 1-9).

Уровни TLR9 выше в биоптатах легкого пациентов с быстрым прогрессированием идиопатического легочного фиброза (IPF), чем у здоровых или стабильных пациентов с прогрессирующим IPF (Sci. Transl. Med., 2010, 2(57):57ra82). Циркулирующая мтДНК, представляющая собой лиганд для TLR9, недавно была идентифицирована как основанный на механизме прогностический биомаркер IPF (Am. J. Resp. and Crit. Care Med., 2017, 196(12), 1502). Кроме того, было замечено, что TLR9 активируется при неалкогольном стеатогепатите (NASH) у человека и мыши (Clin. Sci., 2017, 131(16), 2145), в то время как митохондриальная ДНК гепатоцитов управляет NASH посредством активации TLR9 (J. Clin. Inv., 2016, 126(3), 859). Соответственно, предполагается, что ингибиторы/антагонисты TLR9 будут эффективны в качестве новых терапевтических средств для лечения фиброзных заболеваний.

Ингибирование TLR9 было признано потенциальным путем лечения фиброзных заболеваний, таких как идиопатический легочный фиброз (Trujillo et al., Sci. Transl. Med. 2010, 2(57):57ra82; Yoshizaki et al., Ann. Rheum. Dis., 2016 Oct; 75(10):1858-65), неалкогольный стеатогепатит (Garcia-Martinez et al., J. Clin. Invest., 2016, 126: 859-864; Gabele et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2008; 376:271-276), поражение печени (Shaker et al., Biochem. Pharmacol., 2016, 112:90-101; Hoeque et al., J. Immun., 2013, 190:4297-304) и склеродермия (системный склероз или SSc) (Yoshizaki et al., Ann. Rheum. Dis., 2016 Oct;75(10):1858-65); а также сердечная недостаточность (Oka et al., Nature, 485, 251-255 (2012)) и гипертония (McCarthy et al., Cardiovascular Research, 2015, 119-130).

Остается потребность в соединениях, пригодных для применения в качестве ингибиторов TLR9. Кроме того, остается потребность в соединениях, пригодных для применения в качестве ингибиторов TLR9 и обладающих селективностью по отношению к TLR7 или TLR8.

Принимая во внимание состояния, при которых может оказаться полезным лечение, включающее модуляцию толл-подобных рецепторов, сразу становится очевидным, что новые соединения, способные ингибировать TLR9, и способы применения этих соединений могут обеспечить существенные терапевтические преимущества для широкого круга пациентов.

Заявители обнаружили сильнодействующие соединения, обладающие активностью в качестве ингибиторов TLR9. Кроме того, заявители обнаружили соединения, обладающие активностью в качестве ингибиторов TLR9 и селективные по отношению к TLR7 или TLR8. Эти соединения предназначены для применения в качестве фармацевтических препаратов с желательными значениями устойчивости,

биодоступности, терапевтического индекса и токсичности, которые важны для их применимости в качестве лекарственных средств.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к новому классу замещенных бициклических соединений, которые, как было установлено, представляют собой эффективные ингибиторы передачи сигналов через TLR9. Эти соединения предназначены для применения в качестве фармацевтических препаратов с желательными значениями устойчивости, биодоступности, терапевтического индекса и токсичности, которые важны для их применимости в качестве лекарственных средств.

Согласно настоящему изобретению предложены соединения формулы (I), которые являются применимыми в качестве ингибиторов передачи сигналов через толл-подобный рецептор 9, и которые могут быть использованы для лечения фиброзных заболеваний, или их стереоизомеры, N-оксиды, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен способ ингибирования толл-подобного рецептора 9, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен способ лечения фиброзных заболеваний, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью толл-подобного рецептора 9, включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены способы и промежуточные соединения для получения соединений формулы (I), включая их соли, сольваты и пролекарства.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложено по меньшей мере одно из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств для применения в терапии.

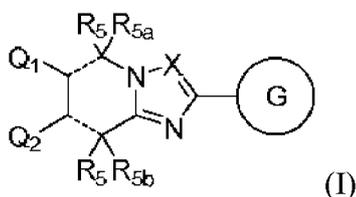
Кроме того, согласно настоящему изобретению предложено применение по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств для производства лекарственного средства в целях лечения или профилактики состояний, связанных с толл-подобным рецептором 9, таких как фиброзные заболевания, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и пролиферативные заболевания.

Соединение формулы (I) и композиции, содержащие соединения формулы (I), можно использовать для лечения, предотвращения или устранения различных состояний, связанных с толл-подобным рецептором 9. Фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, являются применимыми в целях лечения, предотвращения или замедления прогрессирования заболеваний или нарушений в различных терапевтических областях, таких как фиброзные заболевания, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и пролиферативные заболевания.

Эти и другие признаки настоящего изобретения будут изложены в расширенной форме по мере продолжения раскрытия.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предложено по меньшей мере одно соединение формулы (I):



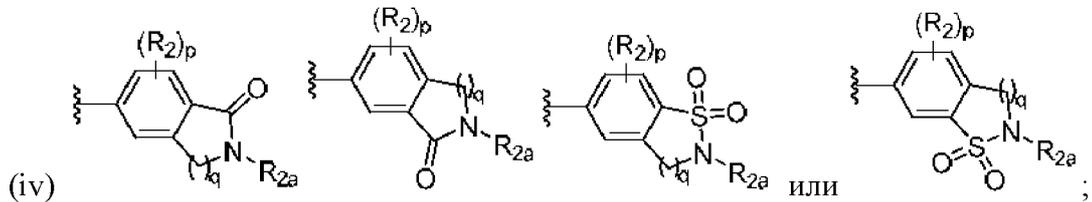
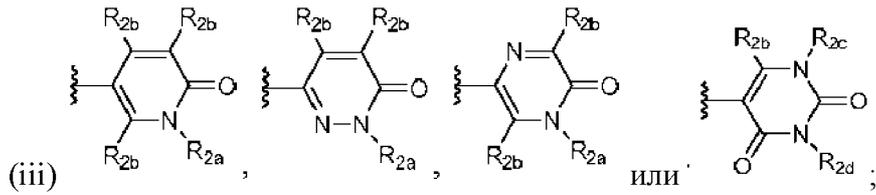
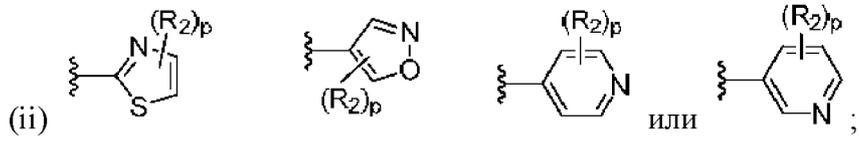
или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем:

две штриховые линии представляют собой две простые или две двойные связи; и R_{5a} и R_{5b} присутствуют только в том случае, если указанные две штриховые линии представляют собой две простые связи;

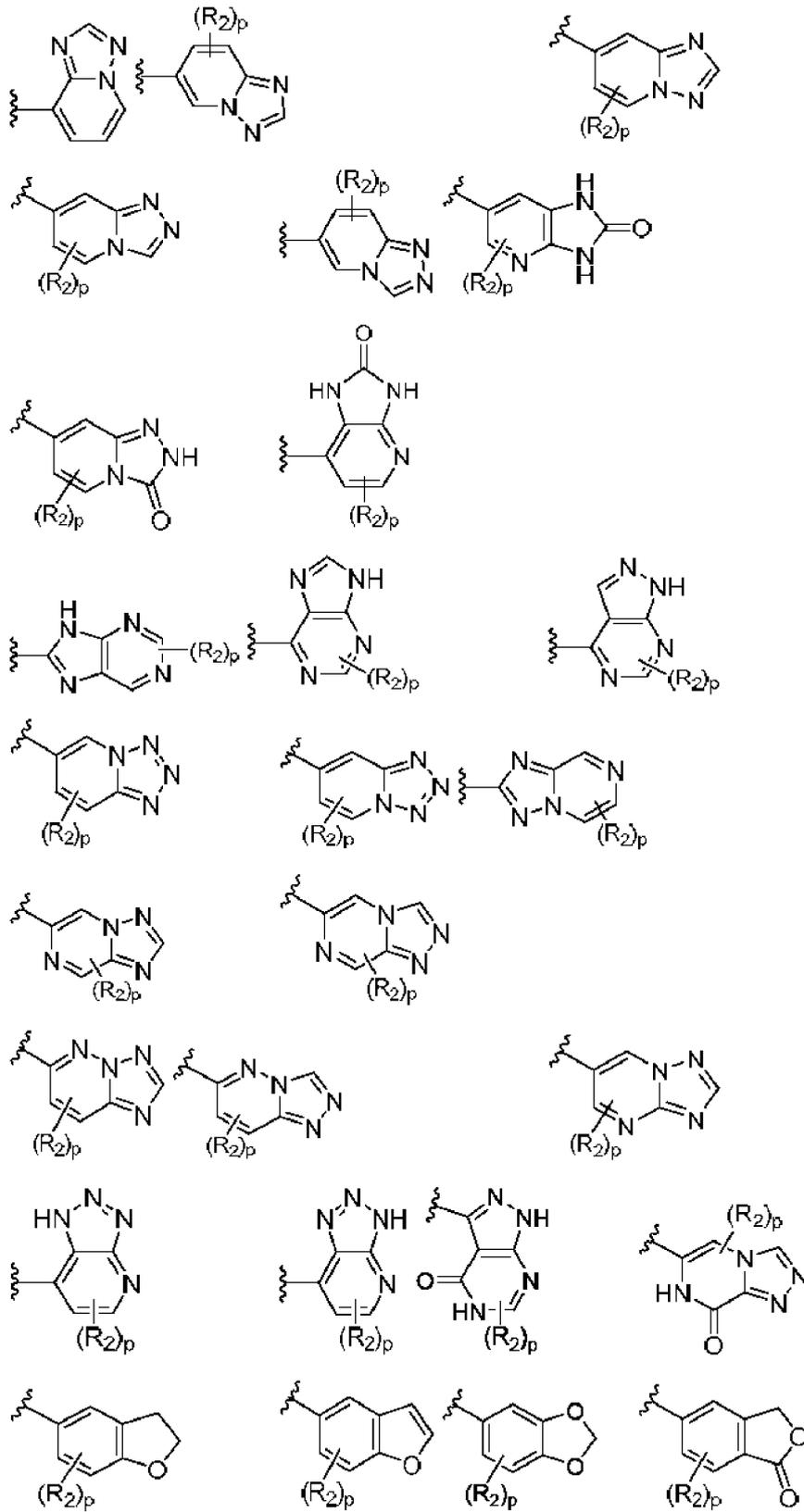
X представляет собой N или CR₃;

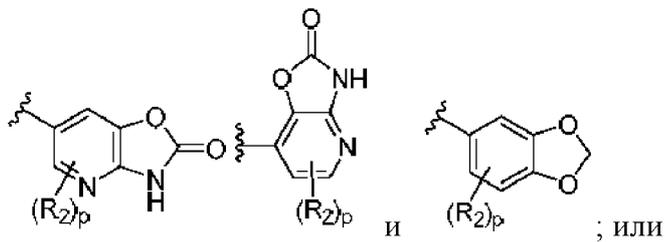
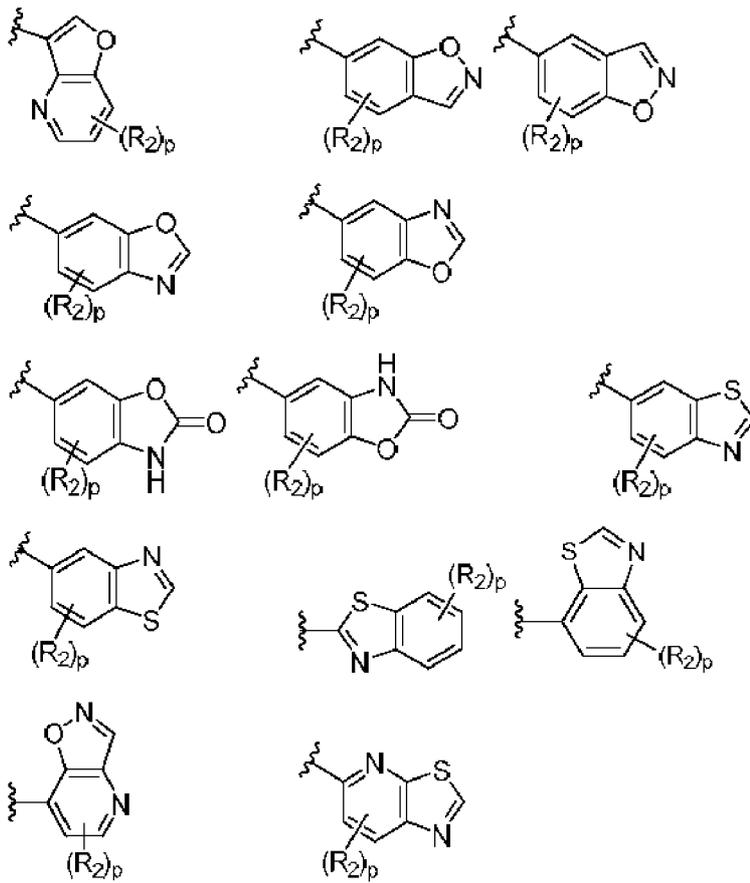
один из Q_1 и Q_2 представляет собой А, а другой из Q_1 и Q_2 представляет собой R_5 ;
 G представляет собой:

(i) фенил, замещенный и содержащий от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, C_{3-4} циклоалкила, $-C(O)NR_yR_y$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ (фенил), $-S(O)_2NR_xR_x$ и $-S(O)(NH)NR_xR_x$;

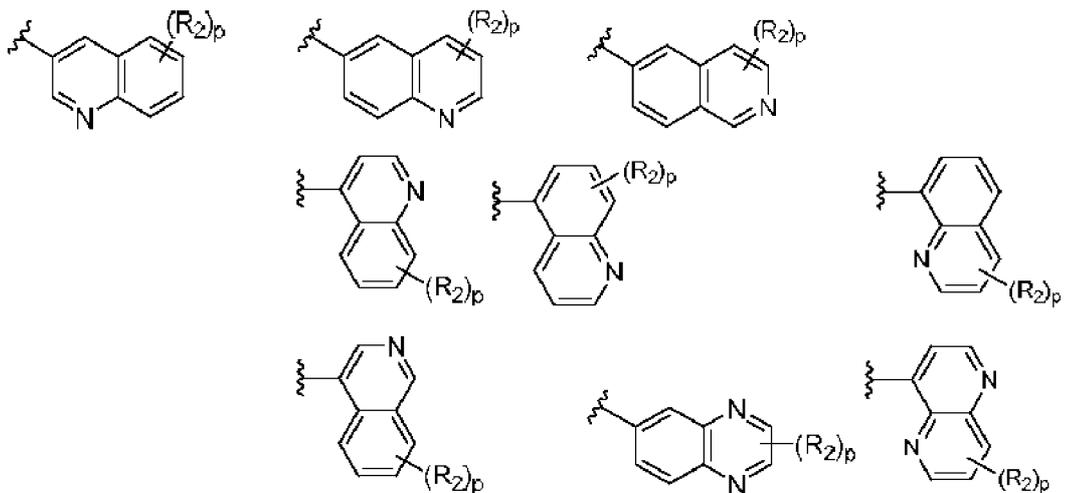


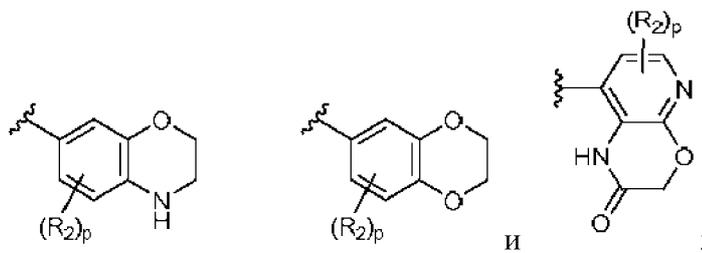
(v) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:





(vi) 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:





A представляет собой циклогексил, пиперидинил, фенил, пиридинил, пиримидинил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил или азабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит -L-R₄ и от 0 до 1 R_{4b};

L представляет собой связь, -CR_xR_x- или -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂-;

каждый R₂ независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -NO₂, C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₂ цианоалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₃ аминоалкил, -O(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₄ алкил), C₁₋₃ фторалкокси, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃ алкил), -O(CH₂)₁₋₂OC(O)(C₁₋₃ алкил), -O(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₃ алкил), -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_yR_y, -C(O)NR_x(C₁₋₅ гидроксиалкил), -C(O)NR_x(C₂₋₆ алкоксиалкил), -C(O)NR_x(C₃₋₆ циклоалкил), -NR_yR_y, -NR_y(C₁₋₃ фторалкил), -NR_y(C₁₋₄ гидроксиалкил), -NR_xCH₂(фенил), -NR_xS(O)₂(C₃₋₆ циклоалкил), -NR_xC(O)(C₁₋₃ алкил), -NR_xCH₂(C₃₋₆ циклоалкил), -S(O)₂(C₁₋₃ алкил), -S(O)₂N(C₁₋₃ алкил)₂, -S(O)(NH)N(C₁₋₃ алкил)₂, -(CH₂)₀₋₂(C₃₋₆ циклоалкил), -(CH₂)₀₋₂(фенил), морфолинил, диоксотиморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксадиазолил, имидазолил, триазолил или -C(O)(тиазолил);

R_{2a} представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₃ фторалкил, C₁₋₆ гидроксиалкил, C₁₋₃ аминоалкил, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₃ алкил), C₃₋₆ циклоалкил, -(CH₂)₁₋₃C(O)NR_xR_x, -CH₂(C₃₋₆ циклоалкил), -CH₂(фенил), тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

каждый R_{2b} независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -NR_xR_x, C₁₋₆ алкил, C₁₋₃ фторалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₃ фторалкокси, -(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃ алкил), -(CH₂)₀₋₃C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)O(C₁₋₃ алкил), -C(O)NR_x(C₁₋₃ алкил), -CR_x=CR_xR_x или -CR_x=CH(C₃₋₆ циклоалкил);

R_{2c} представляет собой R_{2a} или R_{2b};

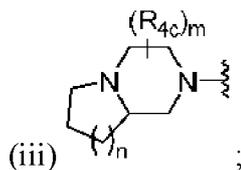
R_{2d} представляет собой R_{2a} или R_{2b}; при том условии, что один из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2a}, а другой из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2b};

R₃ представляет собой водород, F, Cl, C₁₋₃ алкил, C₁₋₂ фторалкил или C₃₋₄ циклоалкил;

R₄ представляет собой:

(i) -N(CH₃)₂;

(ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, пиридинил, азаспиро[3.3]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил или диазабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит от 0 до 2 R_{4a} ; или



каждый R_{4a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, $-(CH_2)_0-2O(C_{1-2}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)(\text{фенил})$, $-C(O)CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)CH_2(\text{фенил})$, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), оксетанил, тетрагидрофуран или тетрагидропиранил;

R_{4b} представляет собой F, Cl или $-CH_3$;

каждый R_{4c} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)(\text{фенил})$, $-C(O)CH_2(\text{фенил})$, $-C(O)OCH_2CH_3$ или C_{3-6} циклоалкил;

каждый R_5 независимо представляет собой водород, F, Cl, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-4} циклоалкил;

R_{5a} и R_{5b} независимо представляют собой водород, F, Cl, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-4} циклоалкил;

каждый R_x независимо представляет собой водород или $-CH_3$;

каждый R_y независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

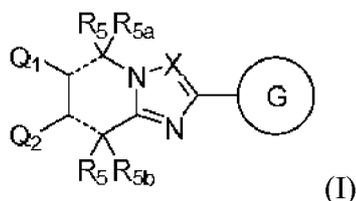
m составляет 0, 1 или 2;

n составляет 0, 1 или 2;

p составляет 0, 1, 2, 3 или 4; и

q составляет 1 или 2.

Согласно второму аспекту настоящего изобретения предложено по меньшей мере одно соединение формулы (I):



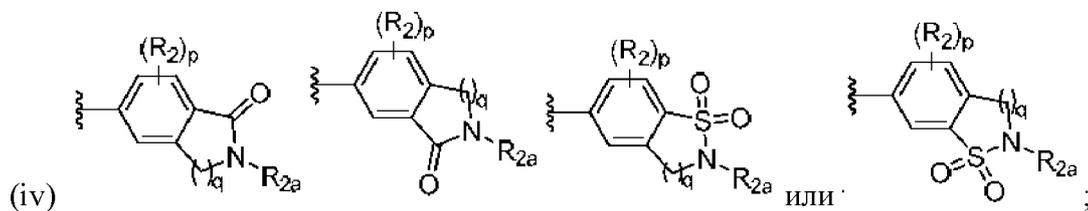
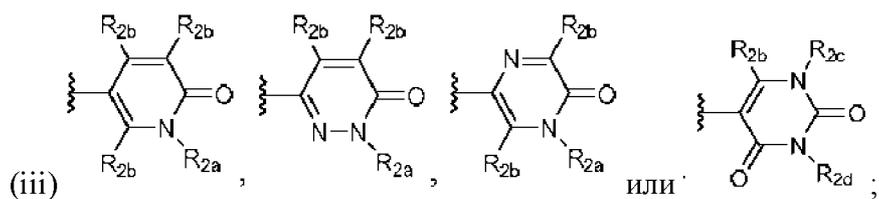
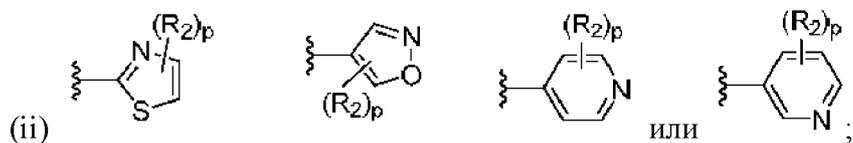
или его соль, причем:

две штриховые линии представляют собой две простые или две двойные связи; и R_{5a} и R_{5b} присутствуют только в том случае, если указанные две штриховые линии представляют собой две простые связи;

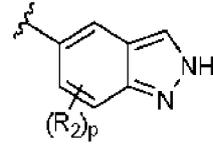
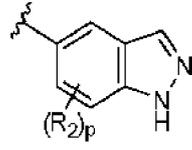
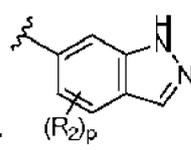
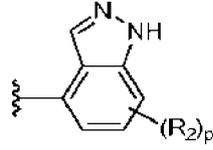
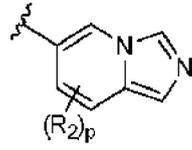
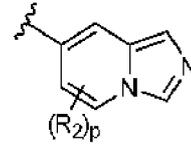
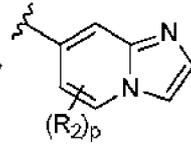
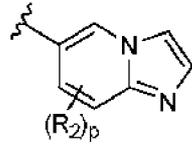
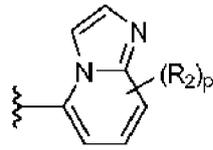
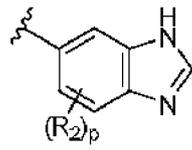
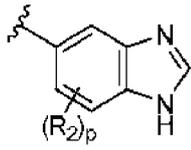
X представляет собой N или CR_3 ;

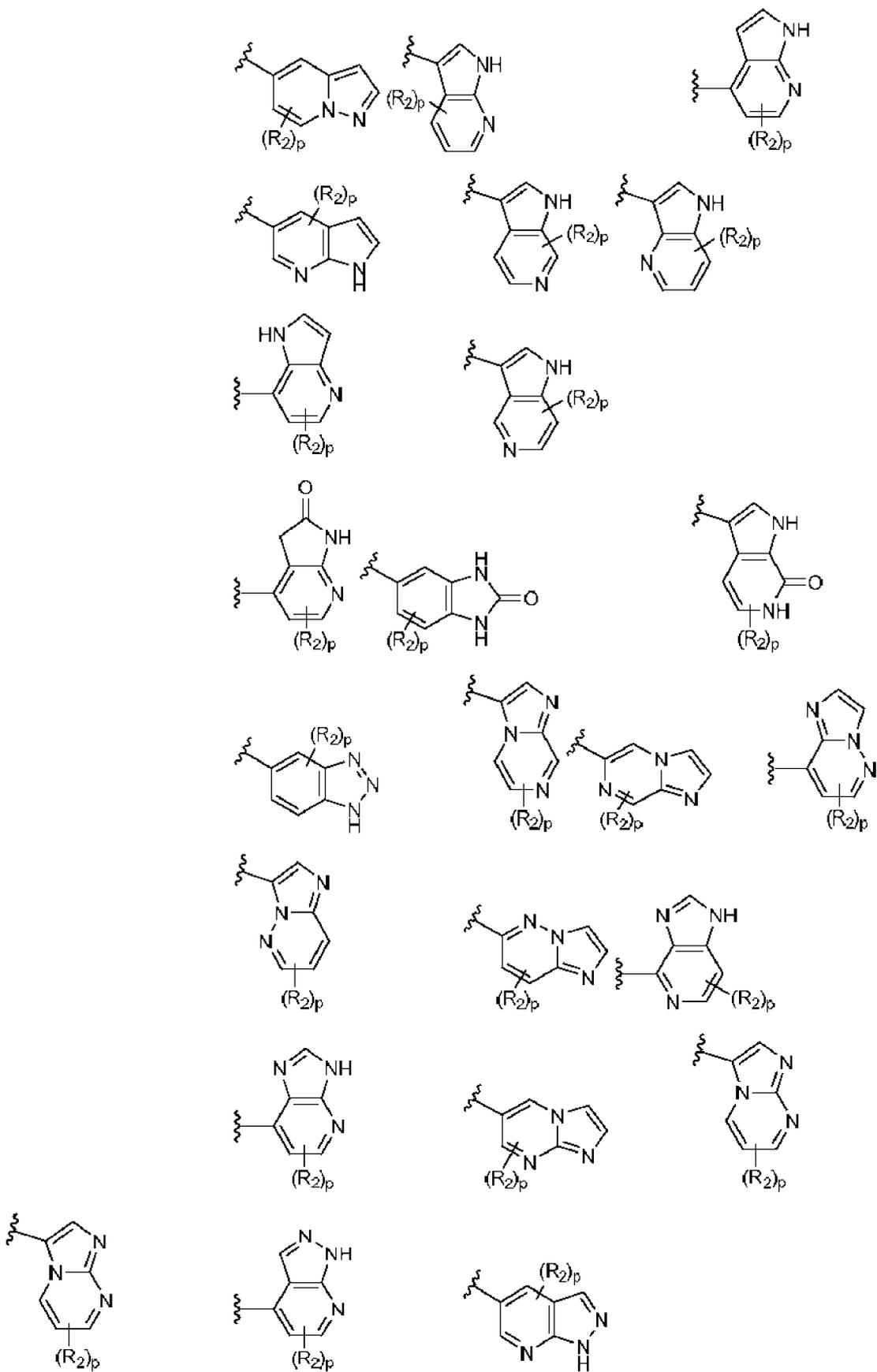
один из Q_1 и Q_2 представляет собой А, а другой из Q_1 и Q_2 представляет собой R_5 ;
 G представляет собой:

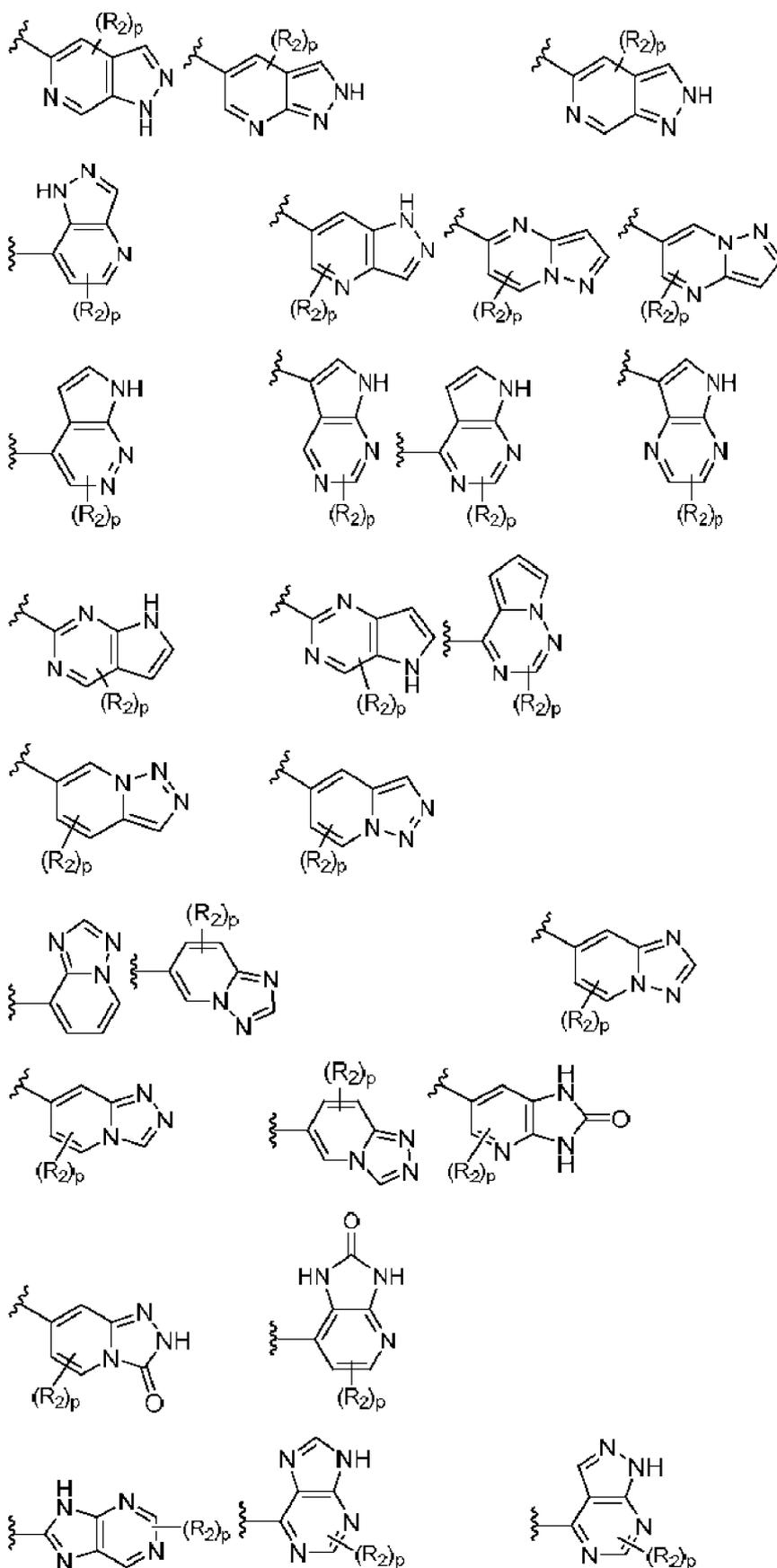
(i) фенил, замещенный и содержащий от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, C_{3-4} циклоалкила, $-C(O)NR_yR_y$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ (фенил), $-S(O)_2NR_xR_x$ и $-S(O)(NH)NR_xR_x$;

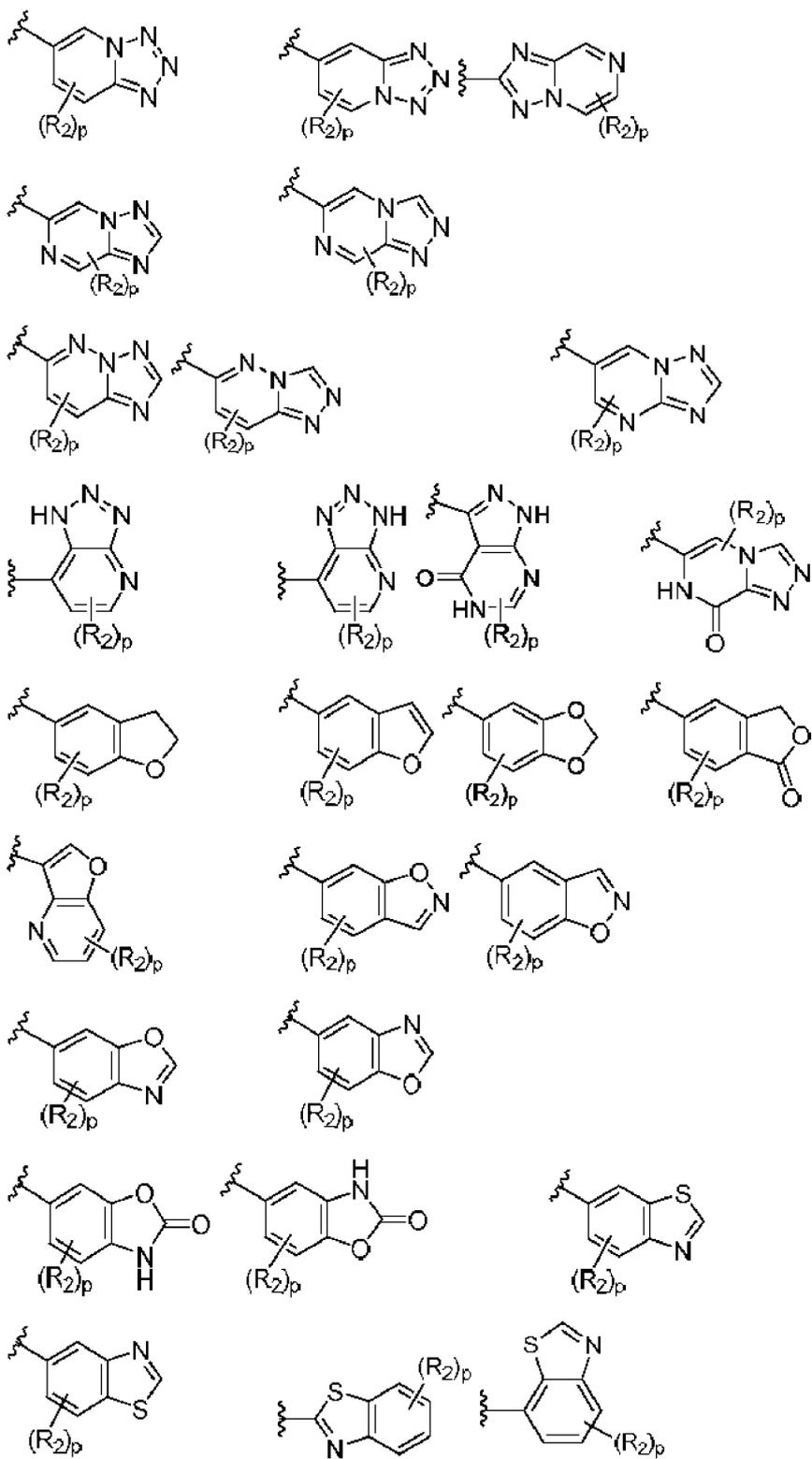


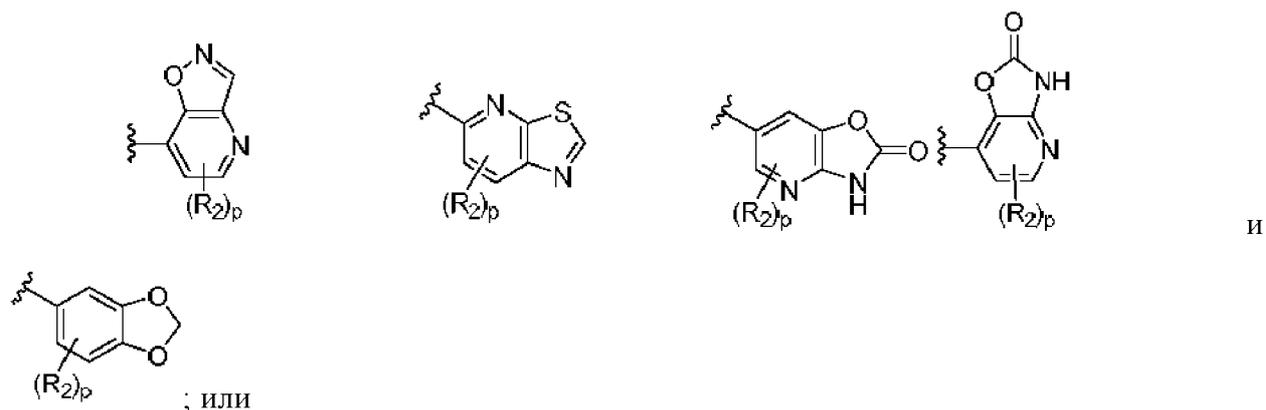
(v) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



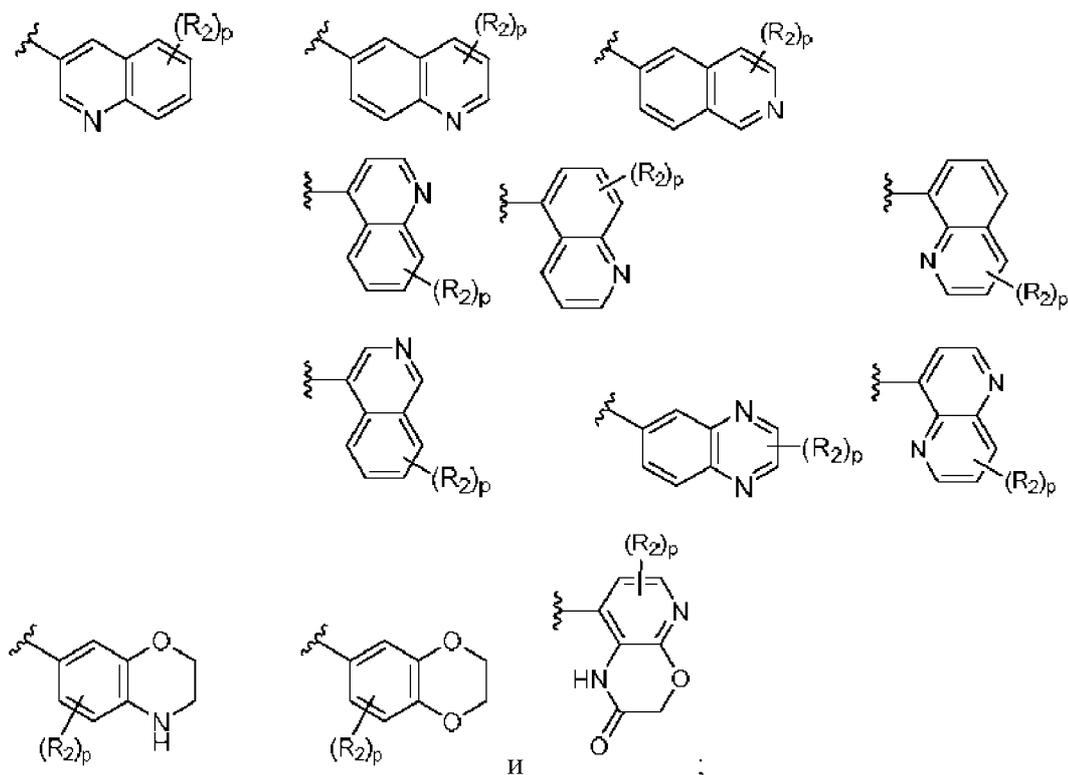








(vi) 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



A представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил, пиримидинил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил или азабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит -L-R₄ и от 0 до 1 R_{4b};

L представляет собой связь, -CR_xR_x- или -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂-;

каждый R₂ независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -NO₂, C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₂ цианоалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₃ аминоалкил, -O(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₄ алкил), C₁₋₃ фторалкокси, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃ алкил), -O(CH₂)₁₋₂OC(O)(C₁₋₃ алкил), -O(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₃ алкил), -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_yR_y, -C(O)NR_x(C₁₋₅ гидроксиалкил), -C(O)NR_x(C₂₋₆ алкоксиалкил), -C(O)NR_x(C₃₋₆ циклоалкил), -NR_yR_y, -NR_y(C₁₋₃ фторалкил), -NR_y(C₁₋₄ гидроксиалкил), -NR_xCH₂(фенил), -NR_xS(O)₂(C₃₋₆ циклоалкил), -NR_xC(O)(C₁₋₃ алкил), -NR_xCH₂(C₃₋₆ циклоалкил), -S(O)₂(C₁₋₃ алкил), -S(O)₂N(C₁₋₃ алкил)₂, -S(O)(NH)N(C₁₋₃

алкил)₂, -(CH₂)₀₋₂(C₃₋₆ циклоалкил), -(CH₂)₀₋₂(фенил), морфолинил, диоксотиморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксадиазолил, имидазолил, триазолил или -C(O)(тиазолил);

R_{2a} представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₃ фторалкил, C₁₋₆ гидроксиалкил, C₁₋₃ аминоалкил, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₃ алкил), C₃₋₆ циклоалкил, -(CH₂)₁₋₃C(O)NR_xR_x, -CH₂(C₃₋₆ циклоалкил), -CH₂(фенил), тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

каждый R_{2b} независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -NR_xR_x, C₁₋₆ алкил, C₁₋₃ фторалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₃ фторалкокси, -(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃ алкил), -(CH₂)₀₋₃C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)O(C₁₋₃ алкил), -C(O)NR_x(C₁₋₃ алкил), -CR_x=CR_xR_x или -CR_x=CH(C₃₋₆ циклоалкил);

R_{2c} представляет собой R_{2a} или R_{2b};

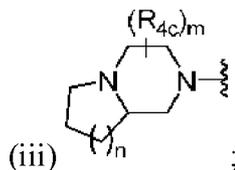
R_{2d} представляет собой R_{2a} или R_{2b}; при том условии, что один из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2a}, а другой из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2b};

R₃ представляет собой водород, F, Cl, C₁₋₃ алкил, C₁₋₂ фторалкил или C₃₋₄ циклоалкил;

R₄ представляет собой:

(i) -N(CH₃)₂;

(ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, азаспиро[3.3]гептанил или азабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит от 0 до 2 R_{4a}; или



каждый R_{4a} независимо представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₃ фторалкил, C₃₋₆ циклоалкил, -CH₂(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)(C₁₋₄ алкил), -C(O)(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)(фенил), -C(O)CH₂(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)CH₂(фенил) или -C(O)O(C₁₋₄ алкил);

R_{4b} представляет собой F, Cl или -CH₃;

каждый R_{4c} независимо представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₃ фторалкил, -CH₂(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)(C₁₋₄ алкил), -C(O)(фенил), -C(O)CH₂(фенил), -C(O)OCH₂CH₃ или C₃₋₆ циклоалкил;

каждый R₅ независимо представляет собой водород, F, Cl, C₁₋₃ алкил, C₁₋₂ фторалкил или C₃₋₄ циклоалкил;

R_{5a} и R_{5b} независимо представляют собой водород, F, Cl, C₁₋₃ алкил, C₁₋₂ фторалкил или C₃₋₄ циклоалкил;

каждый R_x независимо представляет собой водород или -CH₃;

каждый R_y независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

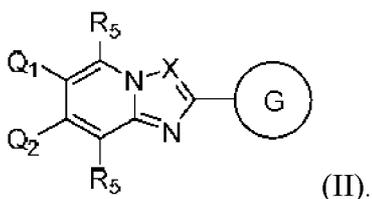
m составляет 0, 1 или 2;

n составляет 0, 1 или 2;

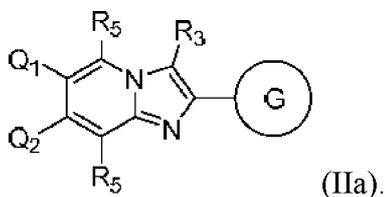
p составляет 0, 1, 2, 3 или 4; и

q составляет 1 или 2.

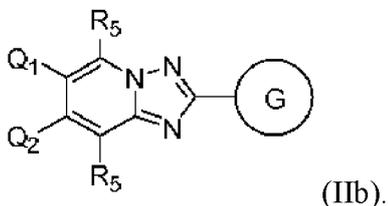
Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых две штриховые линии представляют собой две двойные связи. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (II):



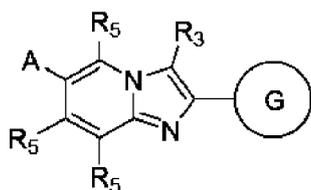
Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых две штриховые линии представляют собой две двойные связи, и X представляет собой CR_3 . Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIa):



Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых две штриховые линии представляют собой две двойные связи, и X представляет собой N. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIb):

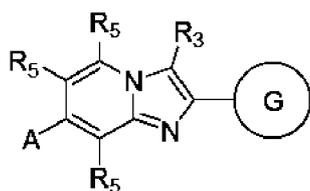


Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых две штриховые линии представляют собой две двойные связи; X представляет собой CR_3 ; Q_1 представляет собой A; и Q_2 представляет собой R_5 . Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIa-1):



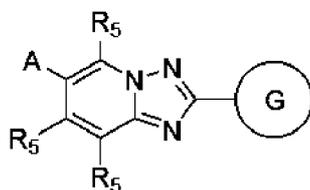
(IIIa-1).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых две штриховые линии представляют собой две двойные связи; X представляет собой CR₃; Q₁ представляет собой R₅; и Q₂ представляет собой A. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIIa-2):



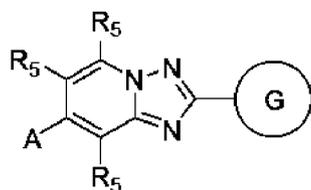
(IIIa-2).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых две штриховые линии представляют собой две двойные связи; X представляет собой N; Q₁ представляет собой A; и Q₂ представляет собой R₅. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIIb-1):



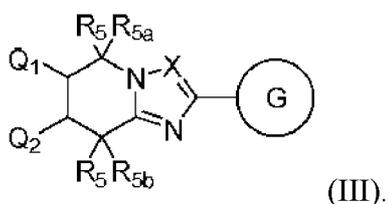
(IIIb-1).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых две штриховые линии представляют собой две двойные связи; X представляет собой N; Q₁ представляет собой R₅; и Q₂ представляет собой A. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIIb-2):

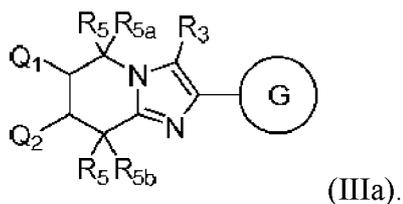


(IIIb-2).

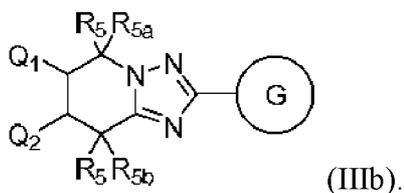
Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых две штриховые линии представляют собой две простые связи. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (III):



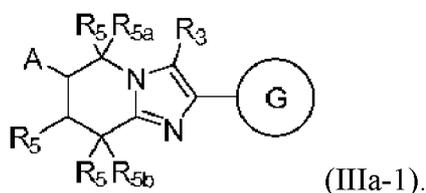
Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых две штриховые линии представляют собой две простые связи, и X представляет собой CR₃. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIIa):



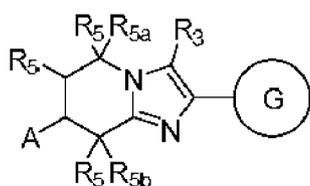
Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых две штриховые линии представляют собой две двойные связи, и X представляет собой N. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIIb):



Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых две штриховые линии представляют собой две простые связи; X представляет собой CR₃; Q₁ представляет собой A; и Q₂ представляет собой R₅. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIIa-1):

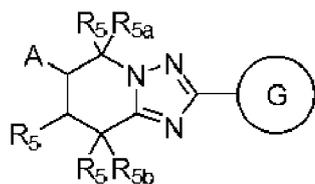


Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых две штриховые линии представляют собой две простые связи; X представляет собой CR₃; Q₁ представляет собой R₅; и Q₂ представляет собой A. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIIa-2):



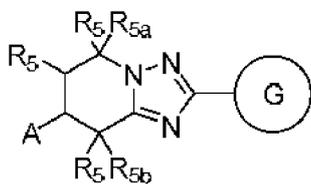
(IIIa-2).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых две штриховые линии представляют собой две простые связи; X представляет собой N; Q₁ представляет собой A; и Q₂ представляет собой R₅. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIIb-1):



(IIIb-1).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых две штриховые линии представляют собой две простые связи; X представляет собой N; Q₁ представляет собой R₅; и Q₂ представляет собой A. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIIb-2):

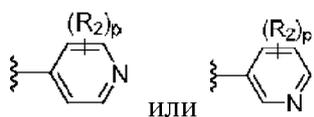


(IIIb-2).

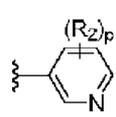
Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из F, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂ и -S(O)(NH)N(CH₃)₂. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из F, -OCH₃ и -S(O)₂CH₃. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в

которых G представляет собой:

Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых G представляет собой

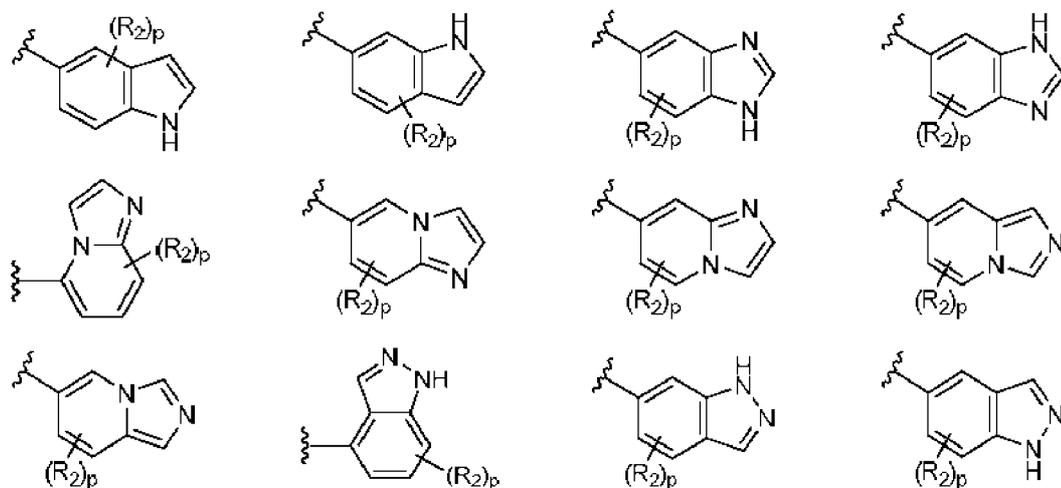


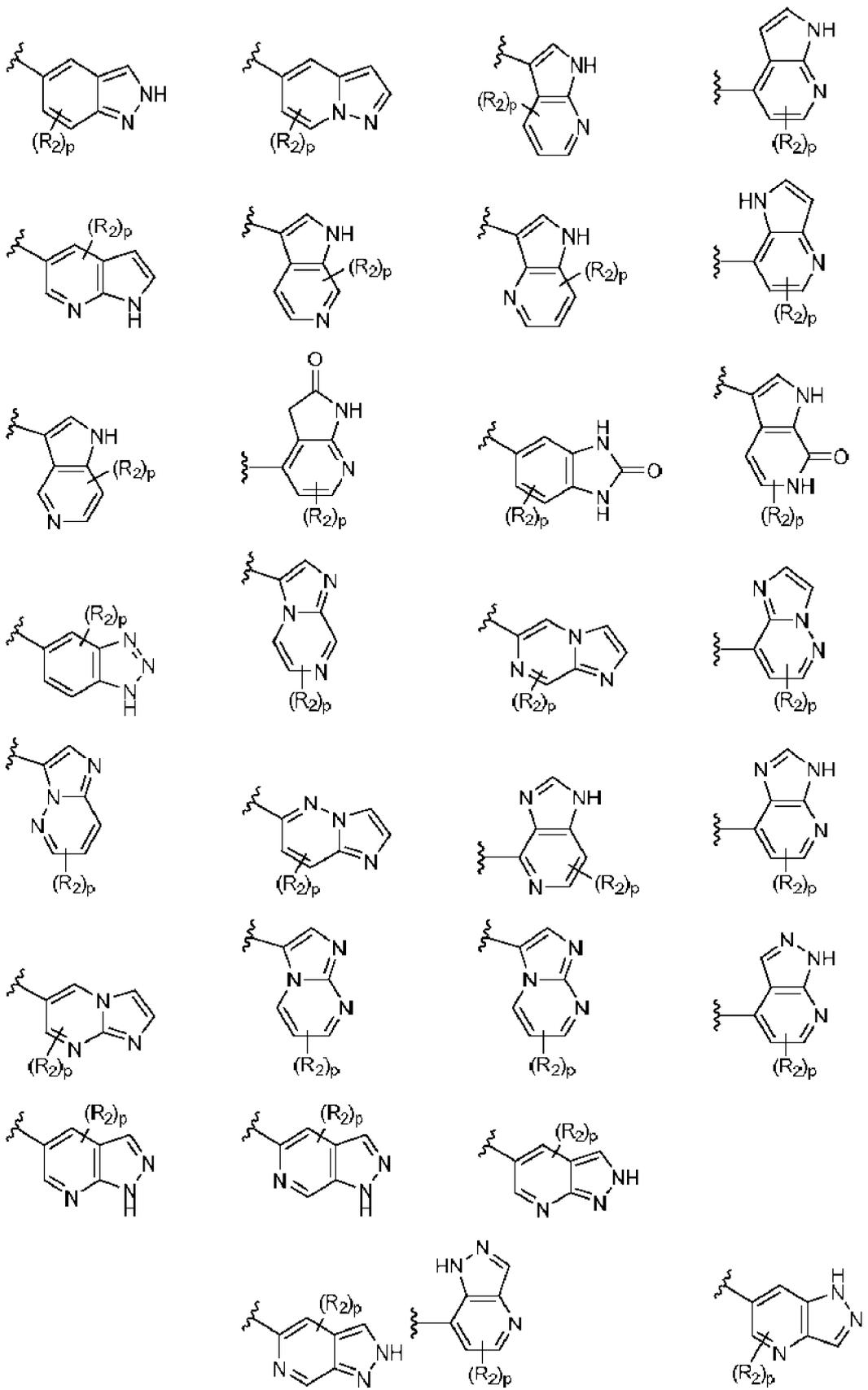
или

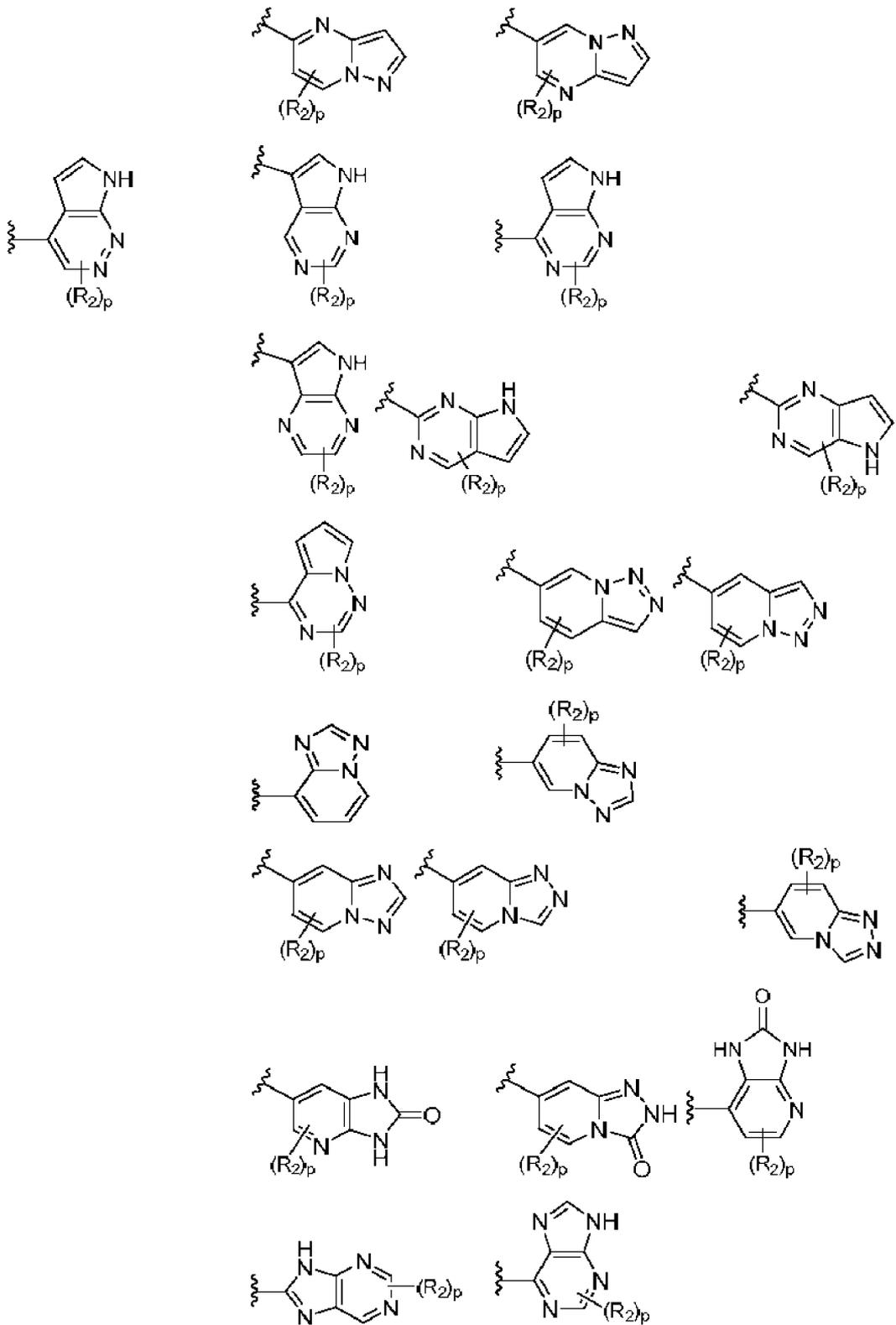


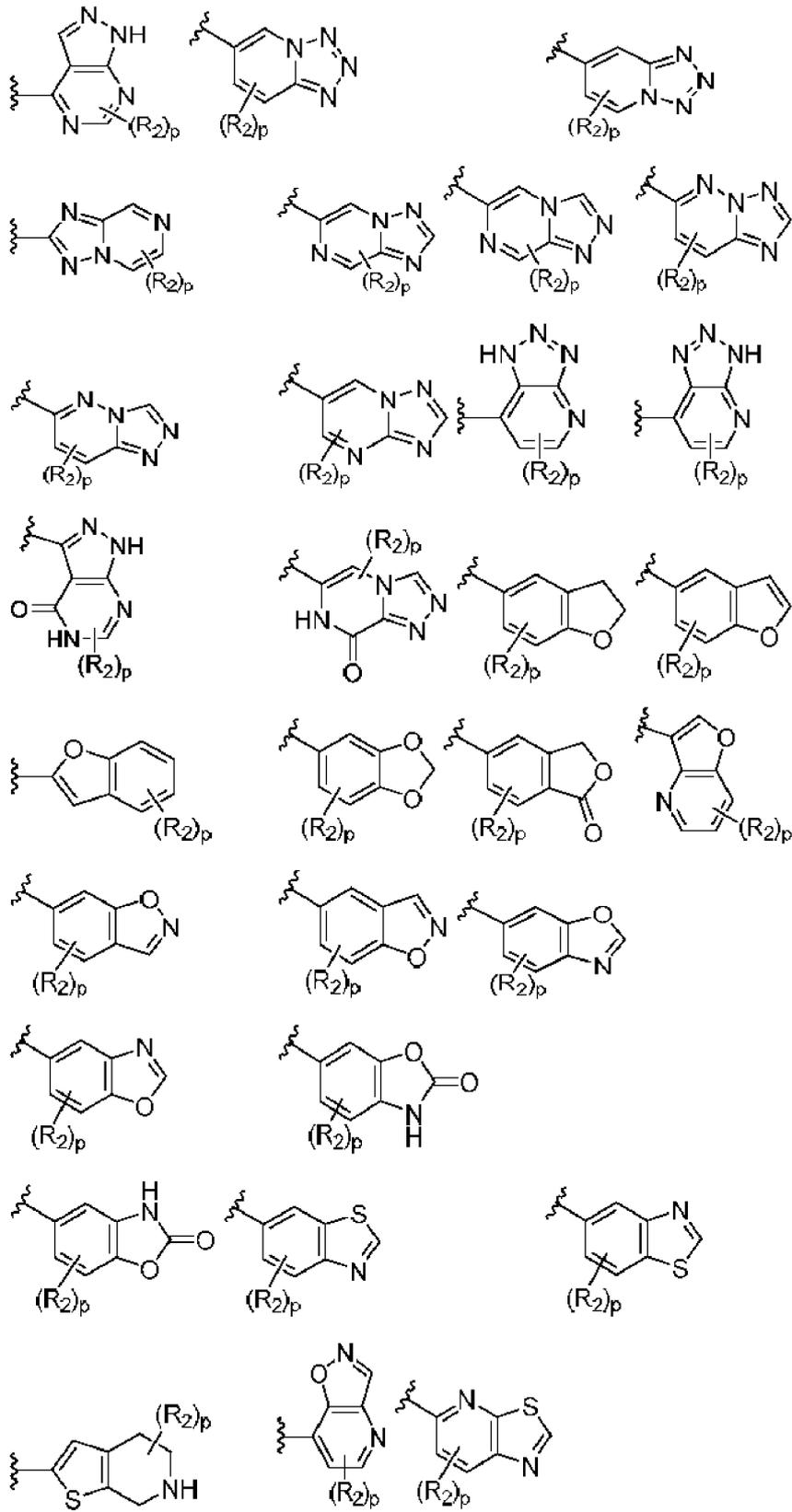
Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂NH₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OCHF₂, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₂CH₃), -C(O)(тиазолил), -NH₂, -NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)C(CH₃)₃, -NH(CH₂-циклопропил), циклопропил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксадиазолил, имидазолил или триазолил. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой F, Cl, -CN, -CH₃, -OCH₃, -NH₂ или циклопропил. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых p составляет 2; один R_2 представляет собой -CH₃; и другой R^2 представляет собой F, Cl, -CN, -CH₃, -OCH₃, -NH₂ или циклопропил.

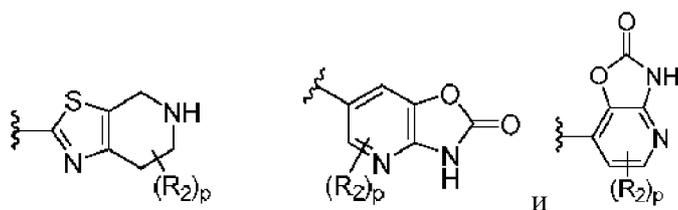
Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых G представляет собой 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



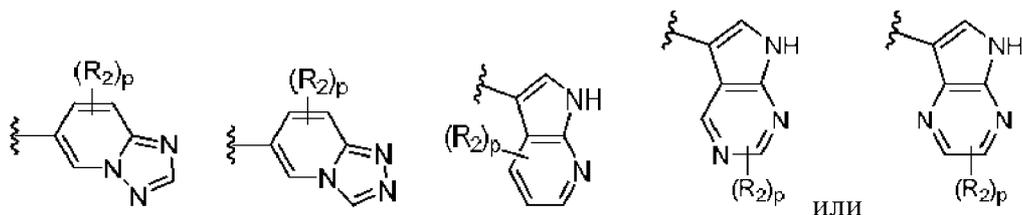




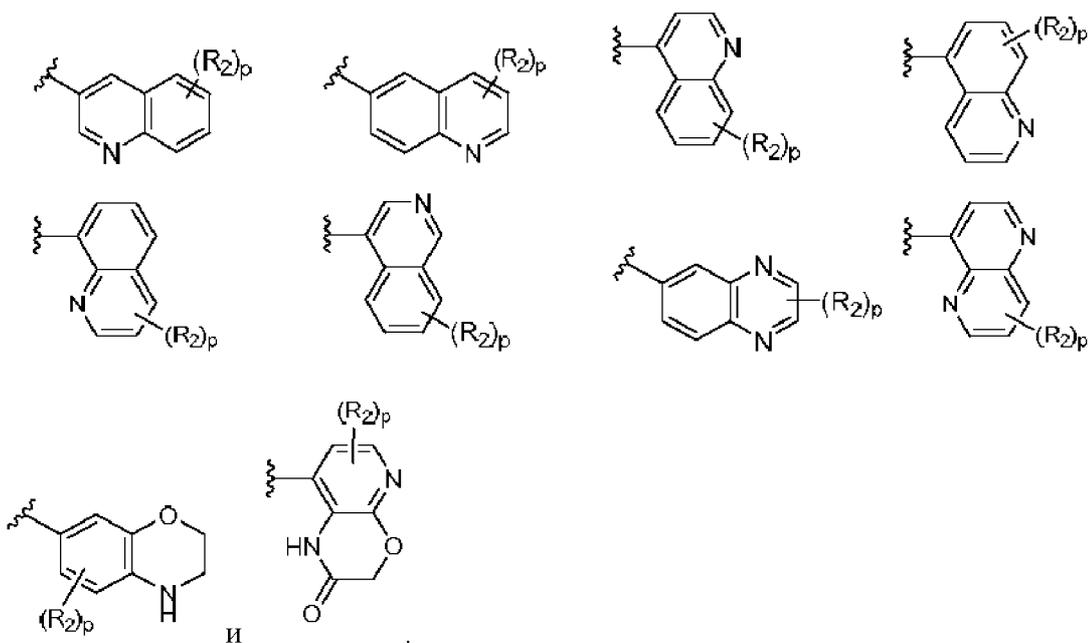




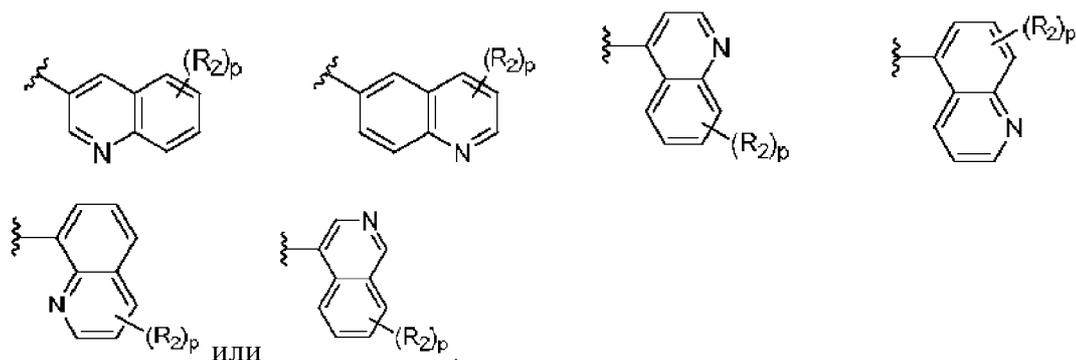
Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых G представляет собой:



Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых G представляет собой 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:

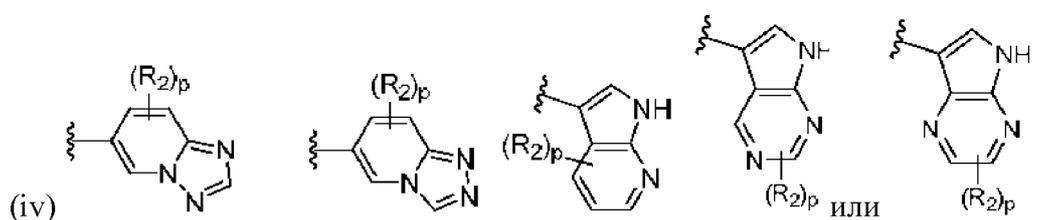
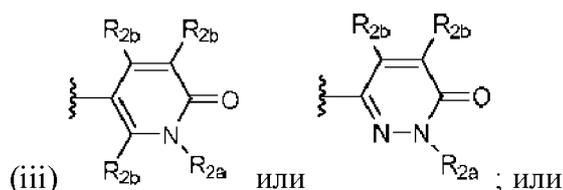
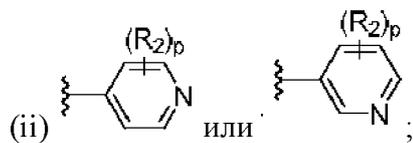


Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых G представляет собой:



Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых G представляет собой:

(i) фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$ и $-S(O)(NH)N(CH_3)_2$;



Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$ или $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых p составляет 0, 1, 2, или 3. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых p составляет 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых A представляет собой циклогексил, пиперидинил, фенил, пиридинил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил или азабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит $-L-R_4$ и от 0 до 1 R_{4b} . Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых A представляет собой циклогексил, пиперидинил, фенил, или 6-азабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит $-L-R_4$.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых A представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил, пиримидинил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил или азабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит $-L-R_4$ и от 0 до 1 R_{4b} . Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых A

представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил, пиримидинил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил или азабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит $-L-R_4$. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых А представляет собой пиперидинил или 6-азабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит $-L-R_4$.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых А представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, причем каждый является замещенным и содержит $-L-R_4$ и от 0 до 1 R_{4b} . Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых А представляет собой пиперидинил или фенил, причем каждый является замещенным и содержит $-L-R_4$ и от 0 до 1 R_{4b} . Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых А представляет собой фенил или пиридинил, причем каждый является замещенным и содержит $-L-R_4$ и от 0 до 1 R_{4b} .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых А представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил или пиримидинил, причем каждый является замещенным и содержит $-L-R_4$ и от 0 до 1 R_{4b} ; и L представляет собой связь. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых А представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, причем каждый является замещенным и содержит $-L-R_4$ и от 0 до 1 R_{4b} ; и L представляет собой связь.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых L представляет собой связь.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых L представляет собой $-CR_xR_x-$. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых L представляет собой $-CH_2-$.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых L представляет собой $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых L представляет собой $-C(O)(CH_2)_{0-2}-$. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых L представляет собой $-C(O)(CH_2)_{0-1}-$. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых L представляет собой $-C(O)-$.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых L представляет собой $-CR_xR_x-$ или $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых L представляет собой $-CR_xR_x-$ или $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}-$. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых L представляет собой $-CR_xR_x-$ или $-C(O)-$. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R_x представляет собой водород.

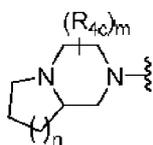
Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых L представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-C(O)(CH_2)_{0-2}-$. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых L представляет собой связь или $-C(O)-$.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых R_4 представляет собой $-N(CH_3)_2$.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его соль, в которых R_4 представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, азаспиро[3.3]гептанил или азабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит от 0 до 2 R_{4a} . Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых R_4 представляет собой пиперидинил, азаспиро[3.3]гептанил или азабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит R_{4a} .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых R_4 представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, причем каждый является замещенным и содержит от 0 до 2 R_{4a} . Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых R_4 представляет собой пиперидинил, пиперазинил или пиридинил. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых R_4 представляет собой пиперидинил или пиперазинил.

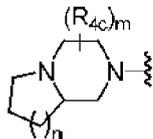
Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых R_4 представляет собой



. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых n составляет 1 или 2. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены

соединения, в которых n составляет 1. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых n составляет 2.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых R_4 представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, причем каждый является



замещенным и содержит от 0 до 2 R_{4a} ; или

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых каждый R_{4a} независимо представляет собой C_{1-5} алкил, C_{1-2} фторалкил, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)(\text{фенил})$, $-C(O)CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)CH_2(\text{фенил})$, $-C(O)O(C_{1-3}$ алкил), оксетанил, тетрагидрофуран или тетрагидропиранил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R_{4a} независимо представляет собой $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)(\text{циклопропил})$, $-CH_2(\text{циклопропил})$, $-CH_2(\text{циклобутил})$, циклопропил, циклобутил, оксетанил или тетрагидропиранил. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R_{4a} независимо представляет собой $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)(\text{циклопропил})$ или $-CH_2(\text{циклопропил})$, циклопропил, или циклобутил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых R_{4b} представляет собой F или Cl. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых R_{4b} представляет собой F.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых каждый R_{4c} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)(\text{фенил})$, $-C(O)CH_2(\text{фенил})$, $-C(O)OCH_2CH_3$ или C_{3-6} циклоалкил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R_{4c} независимо представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, $-CH_2(C_{3-4}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)(\text{фенил})$, $-C(O)CH_2(\text{фенил})$, $-C(O)OCH_2CH_3$ или C_{3-4} циклоалкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых каждый R_2 независимо представляет собой F, Cl, $-CN$, $-OH$, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3}

гидроксиалкил, C_{1-2} аминоалкил, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, $-NR_xR_x$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-CH_2$ (фенил) или фенил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$ или $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-CH_3$, $-CH_2OH$ или $-OCH_3$.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых R_{2a} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$, C_{3-6} циклоалкил, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-CH_2$ (фенил), тетрагидрофуранил или фенил; и каждый R_{2b} независимо представляет собой H, F, Cl, $-CN$, $-NR_xR_x$, C_{1-6} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$ алкил), $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}$ (циклопропил), $-C(O)O(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ алкил), $-CR_x=CH_2$ или $-CH=CH(C_{3-6}$ циклоалкил). Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых R_{2a} представляет собой $-CH_3$; и каждый R_{2b} независимо представляет собой H, Cl или $-CH_3$.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых R_3 представляет собой водород, F, Cl, C_{1-2} алкил или C_{3-4} циклоалкил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых R_3 представляет собой водород, C_{1-2} алкил или циклопропил. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых R_3 представляет собой водород или $-CH_3$. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых R_3 представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых каждый R_5 независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$ или циклопропил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R_5 независимо представляет собой водород, $-CH_3$ или циклопропил. Кроме того, предложены соединения, в которых каждый R_5 представляет собой водород или $-CH_3$.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из F, $-OCH_3$ и $-S(O)_2CH_3$; A представляет собой циклогексил, пиперидинил, фенил, или б-

азабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит -L-R₄; L представляет собой связь; R₃ представляет собой водород; R₄ представляет собой пиперидинил, пиперазинил, азепанил, азаспиро[3.3]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил или диазабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит R_{4a}; R_{4a} представляет собой -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)(циклопропил), -CH₂(циклопропил), -CH₂(циклобутил), циклопропил, циклобутил, оксетанил или тетрагидропиранил; и каждый R₅ представляет собой водород, F или -CH₃.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из F, -OCH₃ и -S(O)₂CH₃; A представляет собой пиперидинил или 6-азабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит -L-R₄; L представляет собой связь; R₃ представляет собой водород; R₄ представляет собой пиперидинил, азаспиро[3.3]гептанил или азабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит R_{4a}; R_{4a} представляет собой -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)(циклопропил) или -CH₂(циклопропил), циклопропил, или циклобутил; и каждый R₅ представляет собой водород или -CH₃.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем указанное соединение представляет собой: 6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (1); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (2); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (3); 6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (4); 2-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (5); 2-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (6); 6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (7); 6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (8); 6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (9); 6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридин (10); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (11); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (12); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(2-изопропил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (13); 6-(1-(2-циклобутил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-

ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (14); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(2-изобутил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (15); 6-(1-(2-(циклопропилметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (16); 6-(1-(2-циклопропил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (17); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (18-19); 6-(1-(8-(циклопропилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (20-21); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (22-23); 6-(8-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (24); 6-(8-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (25-26); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(8-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (27-29); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(8-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (30); 2-(3,4-диметоксифенил)-7-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (60); 2-(3,4-диметоксифенил)-7-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (61); 6-(1-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (62-63); 2-(3,4-диметоксифенил)-8-метил-6-(4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (64); 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (65); 8-фтор-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (67); 8-фтор-6-(1-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (68-69); 7-фтор-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (70); 8-фтор-6-(1-(1-изопропилазепан-4-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (71-72); 5-фтор-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (73); 6-(1-(8-циклобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (83-84); 6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (85-86); 6-(1-(8-(циклопропилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метил-2-(4-

(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (87-88); 6-(1-(8-(циклобутилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (89-90); 6-(1'-циклобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (91); 6-(1'-(циклопропилметил)-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (92); 6-(1'-(циклобутилметил)-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (93); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (94); 6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (95); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (96); 2-(3,4-диметоксифенил)-8-метил-6-(4-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (97); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (98); 6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (99); 6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (100); 6-(4-(4-(циклобутилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (101); 6-(4-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (102); 8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (103); 8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (104); 6-(4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (105); 7-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (106); 8-фтор-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (107); 6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (108); 6-(1'-(циклопропилметил)-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (109); 6-(1'-циклобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (110); 8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(1'-(оксетан-3-ил)-[1,4'-бипиридин]-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (111); 8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(1'-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-[1,4'-бипиридин]-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (112); 8-фтор-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-

а]пиридин (113-114); 6-(1-(8-(циклопропилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (115-116); 6-(1-(8-циклобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (117); 6-(1-(8-циклобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (118); 8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(1-(8-(оксетан-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (119-120); 8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(1-(8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (121-122); 7-фтор-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (123); 6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-7-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (124); 8-фтор-6-(1-(1-изобутилазепан-4-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (125-126); 6-(1-(1-(циклопропилметил)азепан-4-ил)пиперидин-4-ил)-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (127-128); 8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азепан-4-ил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (129-130); 5-фтор-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (131); 8-фтор-7-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (132); или 8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-7-(1'-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-[1,4'-бипиридин]-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (133).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем указанное соединение представляет собой: 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (31-33); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (34-36); 6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (37-38); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиридин]-1'-ил)-2-метилпропан-1-он (39-41); циклопропил(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиридин]-1'-ил)метанон (42-44); (3,4-диметоксифенил)-6-(1-(2-изопропил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (45-47); 6-(1-(2-циклобутил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (48-50); 6-(1-(2-(циклопропилметил)-2-

азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (51); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(2-изобутил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (52-54); 6-(1'-(циклопропилметил)-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (55-57); (6R)-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (75-76); (6S)-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (77-78); (6R)-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (79-80); (6S)-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (81-82); (6R)-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (134-135); (6S)-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (136-137); (6R)-6-(1-(8-(циклопропилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (138-139); или (6S)-6-(1-(8-(циклопропилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (140-141).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем указанное соединение представляет собой: 2-(3,4-диметоксифенил)-7-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (58); или 2-(3,4-диметоксифенил)-7-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (59).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем указанное соединение представляет собой: 7-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (66); или 8-фтор-7-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (74).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем указанное соединение представляет собой: 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (142); 6-(8-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (146); 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-

[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (147); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(8-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (149); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(8-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (151); 6-(4-(8-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (153); 6-(8-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (155); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(8-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (156); 6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (157); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (158); 6-(8-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (159); 6-(8-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (160); 6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (161); 6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (162); 6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (163); 6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (164); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (166); или 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (167).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем указанное соединение представляет собой: 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)циклогексил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (143); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (144); 6-(8-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (145); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(8-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (148); 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (150); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(8-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро-

[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (152); или 6-(4-(8-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (154).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем указанное соединение представляет собой: 2-(3,4-диметоксифенил)-7-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (60); 2-(3,4-диметоксифенил)-7-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (61); или 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (165).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC₅₀ составляют не более чем 0,6 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC₅₀ составляют не более чем 0,1 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC₅₀ составляют не более чем 0,05 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC₅₀ составляют не более чем 0,025 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC₅₀ составляют не более чем 0,015 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC₅₀ составляют не более чем 0,01 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC₅₀ составляют не более чем 0,6 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC₅₀ составляют не более чем 0,1 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC₅₀ составляют не более чем 0,05 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC₅₀ составляют не более чем 0,025 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC₅₀ составляют не более чем 0,015 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC₅₀ составляют не более чем 0,01 мкМ.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложена композиция, содержащая по меньшей мере одно из соединений согласно

настоящему изобретению, или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ получения соединения согласно настоящему изобретению.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено промежуточное соединение для получения соединения согласно настоящему изобретению.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая определена выше и дополнительно содержит одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

Определения

Признаки и преимущества настоящего изобретения могут быть более легко понятны для обычного специалиста в данной области техники после ознакомления со следующим подробным описанием. Следует понимать, что определенные признаки настоящего изобретения, которые по соображениям ясности, описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены, чтобы сформировать один вариант осуществления. С другой стороны, различные признаки настоящего изобретения, которые, по причинам краткости, описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены с получением соответствующих субкомбинаций. Варианты осуществления, которые определены в настоящем документе как примерные или предпочтительные, предназначены в качестве иллюстративных и неограничительных.

Если иное условие определено не указано в настоящем документе, слова в единственном числе также могут означать множественное число. Например, грамматические формы единственного числа могут означать «один» или «один или несколько».

При использовании в настоящем документе термин «соединения» означает по меньшей мере одно соединение. Например, термин «соединение формулы (I)» означает одно соединение формулы (I) или два или более соединений формулы (I).

Если не указано иное условие, любой гетероатом с ненасыщенной валентностью считается присоединяющим атомы водорода в достаточном количестве для насыщения валентности.

Определения, которые представлены в настоящем документе, имеют преобладающую силу по отношению к определениям, которые представлены в любом патенте, патентной заявке и/или публикации патентной заявки, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Ниже представлены определения разнообразных терминов, которые использованы для описания настоящего изобретения. Эти определения распространяются на термины при использовании во всем тексте описания настоящего изобретения (если они не ограничены иными условиями в конкретных случаях), в том числе индивидуально или в составе более крупной группы.

Во всем тексте описания настоящего изобретения соответствующие группы и заместители могут быть выбраны специалистом в данной области техники для получения устойчивых фрагментов и соединений.

В соответствии с соглашением, принятым в технике, изображение  используется в структурных формулах, приведенных в настоящем документе, для обозначения связи, которая представляет собой точку присоединения фрагмента или заместителя к центральной или скелетной структуре.

Термины «галоген» и «галоген» при использовании в настоящем документе означают F, Cl, Br и I.

Термин «циано» означает группу -CN.

Термин «амино» означает группу -NH₂.

Термин «оксо» означает группу =O.

Термин «алкил» при использовании в настоящем документе распространяется на разветвленные и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примерные алкильные группы представляют собой, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил), н-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Когда

число приведено как подстрочный индекс после символа «С», этот подстрочный индекс определяет более конкретно число атомов углерода, которое может содержать конкретная группа. Например, «С₁₋₆ алкил» означает разветвленные и неразветвленные алкильные группы, содержащие от одного до шести атомов углерода.

Термин «фторалкил» при использовании в настоящем документе распространяется на разветвленные и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Например, термин «С₁₋₄ фторалкил» распространяется на С₁, С₂, С₃ и С₄ алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Демонстрационные примеры фторалкильных групп представляют собой, но без ограничения, -CF₃ и -CH₂CF₃.

Термин «гидроксиалкил» распространяется на разветвленные и неразветвленные насыщенные алкильные группы, замещенные одной или несколькими гидроксильными группами. Например, «гидроксиалкил» означает -CH₂OH, -CH₂CH₂OH и С₁₋₄ гидроксиалкил.

Термин «аминоалкил» распространяется на разветвленные и неразветвленные насыщенные алкильные группы, замещенные одной или несколькими аминогруппами. Например, «аминоалкил» означает -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂ и С₁₋₄ аминоалкил.

Термин «цианоалкил» распространяется на разветвленные и неразветвленные насыщенные алкильные группы, замещенные одной или несколькими цианогруппами. Например, «цианоалкил» означает -CH₂CN, -CH₂CH₂CN и С₁₋₄ цианоалкил.

Термин «алкокси» при использовании в настоящем документе означает алкильную группу, присоединенную к основному молекулярному фрагменту через атом кислорода, например, метоксигруппу (-OCH₃). Например, «С₁₋₃ алкокси» означает алкоксигруппы, содержащие от одного до трех атомов углерода.

Термины «фторалкокси» и «-О(фторалкил)» означают фторалкильную группу, которая определена выше и присоединена через кислородный мостик (-О-). Например, «С₁₋₄ фторалкокси» распространяется на С₁, С₂, С₃ и С₄ фторалкоксигруппы.

Термин «алкоксиалкил» при использовании в настоящем документе означает алкоксигруппу, присоединенную через ее атом кислорода к алкильной группе, которая присоединена к основному молекулярному фрагменту через атом углерода, например, метоксиметильная группа (-CH₂OCH₃). Например, «С₂₋₄ алкоксиалкил» означает алкоксиалкильные группы, содержащие от двух до четырех атомов углерода, такие как -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃ и -CH₂CH₂OCH₂CH₃.

Термин «циклоалкил» при использовании в настоящем документе означает группу, которая является производной от неароматической моноциклической или

полициклической углеводородной молекулы посредством удаления одного атома водорода от насыщенного кольцевого атома углерода. Демонстрационные примеры циклоалкильных групп представляют собой, но без ограничения, циклопропил, циклопентил и циклогексил. Когда число приведено как подстрочный индекс после символа «С», этот подстрочный индекс определяет более конкретно число атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкильная группа. Например, «С₃₋₆ циклоалкил» означает циклоалкильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или дозированных лекарственных форм, которые, согласно здравому медицинскому мнению, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением пользы и риска.

Соединения формулы (I) могут быть получены в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Лиофилизацию можно использовать для получения соединений формулы (I) в виде аморфных твердых веществ.

Кроме того, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (I) также входят в объем настоящего изобретения. Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) с одной или несколькими молекулами растворителя, органического или неорганического. Эта физическая ассоциация включает водородные связи. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Термин «сольват» распространяется как на сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Примеры сольватов включают гидраты, этанолаты, метанолаты, изопропанолаты, сольваты с ацетонитрилом и сольваты с этилацетатом. Способы сольватации известны в данной области техники.

Разнообразные формы пролекарств хорошо известны в технике и описаны в работе Rautio, J. et al., *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587 (2018).

Кроме того, соединения формулы (I) после их получения могут быть выделены и очищены, в результате чего получается композиция, содержащая соединения формулы (I), соответственно, в массовом количестве, составляющем или превышающем 99% («практически чистая композиция»), которую затем используют или готовят, как описано в настоящем документе. Такие «практически чистые» соединения формулы (I) также рассматриваются в настоящем документе как часть настоящего изобретения.

Термины «устойчивое соединение» и «устойчивая структура» используются для обозначения соединения, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и изготовление в виде эффективного терапевтического средства. Настоящее изобретение предназначено для получения устойчивых соединений.

«Терапевтически эффективное количество» означает количество индивидуального соединения согласно настоящему изобретению или количество комбинации заявленных соединений или количество соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, которое является эффективным для действия в качестве ингибитора TLR9 или эффективным для лечения или профилактики нарушений, связанных с фиброзным заболеванием или нарушением, в том числе нарушением регуляции желчных кислот, таким как патологический фиброз.

При использовании в настоящем документе термины «лечение» или «излечение» распространяются на лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и означают: (a) предотвращение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но еще не было диагностировано его наличие; (b) торможение болезненного состояния, т. е. замедление его развития; и/или (c) облегчение болезненного состояния, т. е. обеспечение регрессии болезненного состояния.

Предполагается, что соединения согласно настоящему изобретению могут содержать все изотопы атомов, встречающихся в соединениях согласно настоящему изобретению. Изотопы представляют собой атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода представляют собой дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода представляют собой ^{13}C и ^{14}C . Меченные изотопами соединения согласно настоящему изобретению, как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с использованием соответствующего реагента, меченного изотопом, вместо немеченого реагента, используемого в других случаях. Например, метил ($-\text{CH}_3$) также может представлять собой дейтерированные метильные группы, такие как $-\text{CD}_3$.

Применение

Соединения согласно настоящему изобретению являются пригодными для применения в целях ингибирования рецептора TLR9.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с нарушением регуляции желчных кислот у

пациента, нуждающегося в таком лечении, и этот способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с активностью рецептора TLR9, у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению, отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением согласно настоящему изобретению и/или с другим терапевтическим средством по меньшей мере одного типа.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ создания агонизирующего действия на рецептор TLR9 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание, нарушение или состояние, связанные с дисфункцией TLR9, представляют собой патологический фиброз, рак, воспалительные нарушения, метаболические или холестатические нарушения.

Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание, нарушение или состояние связано с фиброзом, включая фиброз печени, желчевыводящих путей, почек, сердца, кожи, глаз и поджелудочной железы.

Согласно другим вариантам осуществления заболевание, нарушение или состояние связано с клеточно-пролиферативными нарушениями, такими как рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рост солидной опухоли или неоплазию. Согласно другим вариантам осуществления рак представляет собой метастазы опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления раком могут быть поражены печень, желчный пузырь, тонкий кишечник, толстый кишечник, почки, предстательная железа, мочевого пузырь, кровь, кости, головной мозг, молочные железы, центральная нервная система, шейка матки, ободочная кишка, эндометрий, пищевод, гениталии, мочеполовой тракт, голова, гортань, легкие, мышечная ткань, шея, слизистая оболочка рта

или носа, яичник, поджелудочная железа, кожа, селезенка, желудок, яички или щитовидная железа. Согласно другим вариантам осуществления рак представляет собой карциному, саркому, лимфому, лейкемию, меланому, мезотелиому, множественную миелому или семиному.

Примерные заболевания, нарушения или состояния, связанные с активностью фарнезоидного рецептора X (FXR), которые можно предотвратить, модулировать или лечить в соответствии с настоящим изобретением, представляют собой, но не ограничиваются ими, инъекции трансплантата, фиброзные нарушения (например, фиброз печени, фиброз почек) воспалительные заболевания (например, острый гепатит, хронический гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD)), а также клеточно-пролиферативные заболевания (например, рак, миелома, фиброма), гепатоцеллюлярная карцинома, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкемия, саркома Капоши, солидные опухоли).

Фиброзные нарушения, воспалительные нарушения, а также клеточно-пролиферативные нарушения, которые можно предотвратить или лечить с использованием соединений согласно настоящему изобретению, представляют собой, но не без ограничения, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), алкогольный или неалкогольный стеатогепатит (NASH), острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, лекарственный гепатит, билиарный цирроз, портальная гипертензия, регенеративная недостаточность, гиподисфункция печени, нарушение печеночного кровотока, нефропатия, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), аномальная секреция поджелудочной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, невропатическое заболевание мочевого пузыря, диабетическая нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатия, нефропатия, вызванная лекарствами или трансплантацией, аутоиммунная нефропатия, волчаночный нефрит, фиброз печени, фиброз почек, хроническая болезнь почек (CKD), диабетическая болезнь почек (DKD), фиброз кожи, келоиды, системный склероз, склеродермия, вирусно-индуцированный фиброз, идиопатический легочный фиброз (IPF), интерстициальное заболевание легких, неспецифическая интерстициальная пневмония (NSIP), обычная интерстициальная пневмония (UIP), лучевой фиброз, семейный легочный фиброз, фиброз дыхательных путей, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), опухоль спинного мозга, грыжа межпозвоночного диска, стеноз позвоночного канала, сердечная недостаточность, сердечный фиброз, сосудистый фиброз, периваскулярный фиброз,

эпизоотический стоматит, рак, миелома, фиброма, гепатоцеллюлярная карцинома, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкемия, хронический лимфолейкоз, саркома Капоши, солидные опухоли, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг, невропатическая боль, периферическая невропатия, возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), глаукома, фиброз глаза, рубцевание роговицы, диабетическая ретинопатия, пролиферативная витреоретинопатия (PVR), рубцовая пемфигоидная глаукома, фильтрационные хирургические рубцы, болезнь Крона или системная красная волчанка; келоидные образования в результате аномального заживления ран; фиброз, возникающий после трансплантации органов, миелофиброз и миомы. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения фиброзного заболевания, воспалительного заболевания или клеточно-пролиферативного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению, отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением согласно настоящему изобретению и/или другого терапевтического средства по меньшей мере одного типа.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения в терапии.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения в терапии в целях лечения соответствующего фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения также предложено применение соединения согласно настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства в целях лечения соответствующего фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества первого и второго терапевтических средств, причем первое терапевтическое средство представляет собой соединение согласно настоящему изобретению.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено комбинированное получение соединения согласно настоящему изобретению и

одного или нескольких дополнительных терапевтических средств для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено комбинированное получение соединения согласно настоящему изобретению и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, такими как одно или несколько противофиброзных и/или противовоспалительных терапевтических средств.

Согласно одному варианту осуществления в качестве одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, используемых в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах или комбинированных применениях, выбирают одно или несколько, предпочтительно от одного до трех из следующих терапевтических средств: ингибиторы рецептора TGF β (например, галунисертиб), ингибиторы синтеза TGF β (например, пирфенидон), ингибиторы рецепторных киназ фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора роста фибробластов (FGF) (например, нинтеданиб), гуманизированное моноклональное антитело к интегрину $\alpha_v\beta_6$, (например, 3G9), человеческий рекомбинантный пентраксин-2, рекомбинантный человеческий сывороточный амилоид P, рекомбинантное человеческое антитело против TGF β -1, -2 и -3, антагонисты эндотелиновых рецепторов (например, мацитентан), гамма-интерферон, ингибитор аминоконцевой киназы c-Jun (JNK) (например, 4-[[9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-8-[(2,4,6-трифторфенил)амино]-9H-пурин-2-ил]амино]-транс-циклогексанол, 3-пентилбензоуксусная кислота (PBI-4050), тетразамещенное производное порфирина, содержащее марганец(III), моноклональное антитело, нацеленное на эотаксин-2, антитело к интерлейкину-13 (IL-13) (например, лебрикизумаб, тралокинумаб), биспецифическое антитело, нацеленное на интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин 13 (IL-13), агонист тахикининового рецептора NK1 (например, Sar9, Met(O₂)¹¹-Substance P), цинтредекин безудотокс, полученный из рекомбинантной ДНК человека, моноклональное антитело IgG1 каппа к соединительному фактору роста и полностью человеческое IgG1 каппа-антитело, селективное в отношении СС-хемокинового лиганда 2 (например, карлумаб, CCX140), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5) (например, силденафил), средства для лечения обструктивных заболеваний

дыхательных путей, такие как мускариновые антагонисты (например, тиотропий, ипатропия бромид), адренергические β 2-агонисты (например, сальбутамол, салметерол), кортикостероиды (например, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон), иммунодепрессанты (например, такролимус, рапамицин, пимекролимус), а также терапевтические средства, пригодные для применения в целях лечения фиброзных состояний, таких как фиброз печени, желчевыводящих путей и почек, неалкогольная жировая болезнь печени (NALFD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), сердечный фиброз, идиопатический легочный фиброз (IPF) и системный склероз. Терапевтические средства, пригодные для лечения таких фиброзных состояний, представляют собой, но не ограничиваются ими, агонисты FXR (например, OCA, GS-9674 и LJN452), ингибиторы LOXL2 (например, симтузумаб), антагонисты LPA1 (например, BMS-9674 и LJN452). 986020 и SAR 100842), модуляторы PPAR (например, элафибринор, пиоглитазон и сароглитазар, IVA337), ингибиторы SSAO/VAP-1 (например, PXS-4728A и SZE5302), ингибиторы ASK-1 (например, GS-4997 или селонсертиб), ингибиторы ACC (например, CP-640186 и NDI-010976 или GS-0976), миметики FGF21 (например, LY2405319 и BMS-986036), ингибиторы каспазы (например, эмрикасан), ингибиторы NOX4 (например, GKT137831), ингибитор MGAT2 (например, BMS-963272), ингибиторы интегрин α V (например, абитузумаб) и конъюгаты желчных кислот/жирных кислот (например, арамхол). Согласно разнообразным вариантам осуществления настоящего изобретения агонисты FXR также могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами, такими как ингибиторы CCR2/5 (например, ценикривирок), ингибиторы галектина-3 (например, TD-139, GR-MD-02), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, типелукаст, монтелукаст), ингибиторы SGLT2 (например, дапаглифлозин, ремоглифлозин), агонисты рецепторов ГПП-1 (например, лираглутид и семаглутид), ингибиторы киназы фокальной адгезии (FAK) (например, GSK-2256098), обратные агонисты CB1 (например, JD-5037), агонисты CB2 (например, APD-371 и JBT-101), ингибиторы аутоаксина (например, например, GLPG1690), ингибиторы пролил-т-РНК-синтетазы (например, галофугенон), агонисты FPR2 (например, ZK-994) и агонисты THR (например, MGL:3196). Согласно другому варианту осуществления дополнительные терапевтические средства, используемые в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах или комбинированных применениях, выбирают из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех, иммуноонкологических средств, таких как алемтузумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, ниволюмаб, офатумумаб, пембролизумаб и ритуксимаб.

При использовании в настоящем документе терминов «состояние, связанное с TLR9» или «заболевание или нарушение, связанное с TLR9» подразумевается, что каждый из них распространяется на все состояния, указанные выше, как если бы они повторялись подробно, а также любое другое состояние, на которое влияет ингибирование TLR9.

Вышеупомянутые другие терапевтические средства при использовании в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению могут быть использованы, например, в количествах, указанных в справочнике врачей (PDR) или как иным образом определено специалистом в данной области техники. В способах согласно настоящему изобретению такие другие терапевтические средства могут быть введены до, в процессе или после введения соединений согласно настоящему изобретению. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, пригодным для применения в лечении состояний, связанных с TLR9.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать другие терапевтические средства, как описано выше, и могут быть составлены, например, с использованием обычных твердых или жидких носителей или разбавителей, а также фармацевтических добавок типа, соответствующего способу желаемого введения (например, вспомогательные вещества, связующие вещества, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т. д.), с использованием способов, таких как способы, которые хорошо известны в области создания фармацевтических препаратов.

Соответственно, согласно настоящему изобретению также предложены композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает среды, общепринятые в данной области техники для доставки биологически активных веществ животным, в частности, млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители изготавливают в соответствии с рядом факторов, хорошо известных специалистам в данной области. К таким факторам относятся, без ограничения, тип и природа активного вещества, изготавливаемого в рецептуре; субъект, которому должна быть введена композиция, содержащая данное средство; предполагаемый путь введения композиции; и терапевтическое показание, которое является целевым. Фармацевтически приемлемые носители представляют собой как водные, так и неводные жидкие среды, а также разнообразные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут содержать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному веществу, причем такие дополнительные ингредиенты содержатся в составе по целому ряду причин, например, для стабилизации активного вещества, связующих веществ и т. д., хорошо

известных обычным специалистам в данной области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, учитываемых в их выборе, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, справочник Remington «Фармацевтическая наука и практика», 22 издание 2013 года.

Соединения, которые соответствуют формуле (I), могут быть введены любым способом, подходящим для состояния, подлежащего лечению, который может зависеть от необходимости лечения в конкретном месте или от количества доставляемого соединения формулы (I).

Соединения формулы (I) могут быть введены любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, адаптированной к такому пути, и в дозе, эффективной для предполагаемого лечения. Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены, например, перорально, через слизистую оболочку или парентерально, включая внутрисосудистое, внутривенное, внутрибрюшинное, подкожное, внутримышечное и интратермальное введение в виде стандартных дозированных лекарственных форм, содержащих обычные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и наполнители. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающее вещество, например, стеарат магния и разрыхлитель, такой как кросповидон. Смешанный носитель может быть помещен в желатиновую капсулу или спрессован в виде таблетки. Фармацевтическая композиция может быть введена, например, в виде пероральной дозированной лекарственной формы или посредством инфузии.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может присутствовать, например, в форме таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическая композиция предпочтительно выполнена в виде дозированной единицы, содержащей определенное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне, составляющем приблизительно от 0,1 до 1000 мг, предпочтительно приблизительно от 0,25 до 250 мг и предпочтительнее от 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьироваться в зависимости от состояния пациента и других факторов, но она может быть определена с использованием обычных способов.

Любая фармацевтическая композиция, рассматриваемая в настоящем документе, может быть доставлена, например, перорально посредством любых приемлемых и

подходящих пероральных препаратов. Примерные пероральные препараты представляют собой, но не ограничиваются ими, например, таблетки, пастилки, пастилки, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть изготовлены любыми способами, известными в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. Для получения фармацевтически привлекательных препаратов фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать по меньшей мере одно вещество, выбранное из подсластителей, ароматизаторов, красителей, смягчающих средств, антиоксидантов и консервантов.

Таблетка может быть изготовлена, например, в результате смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) с по меньшей мере одним нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, пригодным для изготовления таблеток. Примерные вспомогательные вещества представляют собой, но не ограничиваются ими, например, инертные разбавители, такие как, например, карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция и фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие вещества, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, натриевая соль кроскармеллозы, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие вещества, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и аравийская камедь; и смазывающие вещества, такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может быть либо непокрытой, либо покрытой известными способами, либо для маскировки неприятного вкуса лекарственного средства с неприятным вкусом, либо для замедления распада и всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, что поддерживает действие активного ингредиента в течение более продолжительного периода времени. Примерные водорастворимые материалы, маскирующие вкус, представляют собой, но не ограничиваются ими, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Примерные материалы, обеспечивающие отсроченное действие, представляют собой, но не ограничиваются ими, этилцеллюлозу и ацетат-бутират целлюлозы.

Твердые желатиновые капсулы могут быть изготовлены, например, в результате смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним инертным твердым разбавителем, таким как, например, карбонат кальция, фосфат кальция и каолин.

Мягкие желатиновые капсулы могут быть изготовлены, например, в результате смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним водорастворимым носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль; с добавлением по меньшей мере одной масляной среды, такой как, например, арахисовое масло, жидкий парафин и оливковое масло.

Водная суспензия может быть изготовлена, например, в результате смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) с по меньшей мере одним вспомогательным веществом, подходящим для изготовления водной суспензии. Примерные вспомогательные вещества, пригодные для изготовления водной суспензии, представляют собой, но не ограничиваются ими, например, суспендирующие вещества, такие как, например, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или смачивающие вещества, такие как, например, встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтиленстеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такими как, например, гептадекаэтиленоксигетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами жирных кислот и гекситола, такие как, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбита; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами жирных кислот и ангидридами гекситола, такими как, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил- и н-пропил-п-гидроксибензоат; по меньшей мере один краситель; по меньшей мере один ароматизатор; и/или по меньшей мере один подсластитель, в том числе, но не ограничиваясь ими, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии можно, например, приготовить путем суспендирования по меньшей мере одного соединения формулы (I) либо в растительном масле, таком, например, как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло и кокосовое масло; либо в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия также может содержать по меньшей мере один загуститель, такой как, например, пчелиный воск, твердый парафин и цетиловый спирт. Чтобы получить приятную на вкус масляную суспензию, к этой масляной суспензии можно добавить по меньшей мере один из подсластителей, уже описанных выше, и/или по меньшей мере один ароматизатор. Масляная суспензия может дополнительно содержать по меньшей мере один консервант, в

том числе, но не ограничиваясь этим, например, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы можно, например, приготовить путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним диспергирующим и/или смачивающим веществом, по меньшей мере с одним суспендирующим веществом и/или по меньшей мере с одним консервантом. Подходящие диспергирующие вещества, смачивающие вещества и суспендирующие вещества уже описаны выше. Примеры консервантов включают, но не ограничиваются ими, например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере одно вспомогательное вещество, в том числе, но не ограничиваясь, например, подсластители, ароматизаторы и красящие вещества.

Эмульсия, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I), может быть изготовлена, например, в виде эмульсии масла в воде. Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения формулы (I), может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Масляную фазу могут образовывать, но без ограничения, например, растительное масло, такое как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минеральное масло, такое как, например, жидкий парафин; а также их смеси. Хотя фаза может содержать только эмульгатор, она может представлять собой смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или как с жиром, так и с маслом. Подходящие эмульгаторы представляют собой, но не ограничиваются ими, например, встречающиеся в природе фосфатиды, например, соевый лецитин; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситола, такие как, например, моноолеат сорбитана; а также продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Предпочтительно гидрофильный эмульгатор присутствует совместно с липофильным эмульгатором, который действует в качестве стабилизатора. Кроме того, предпочтительным является присутствие как масла, так и жира. Один или несколько эмульгаторов совместно с одним или несколькими стабилизаторами или без них составляют так называемый эмульгирующий воск, а воск вместе с маслом и жиром составляют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсную фазу рецептуры кремов. Эмульсия может также содержать подсластитель, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсий, подходящие для использования в композиции согласно настоящему изобретению, представляют собой Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт,

глицерилмоностеарат, лаурилсульфат натрия, глицерилдистеарат отдельно или с воском или другие материалы, хорошо известные в данной области техники.

Кроме того, соединения формулы (I) могут быть введены, например, внутривенно, подкожно и/или внутримышечно в любой фармацевтически приемлемой и подходящей форме для инъекций. Примерные инъекционные формы представляют собой, но не ограничиваются ими, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые носители и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия; стерильные микроэмульсии масла в воде, а также водные или масляные суспензии.

Композиции для парентерального введения могут присутствовать в форме водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или суспензий. Эти растворы и суспензии могут быть изготовлены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или нескольких носителей или разбавителей, упомянутых для применения в препаратах для перорального введения, или с использованием других подходящих диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, растворе хлорида натрия, трагакантовой камеди и/или различных буферных растворах. Другие вспомогательные вещества и способы введения хорошо и широко известны в области фармацевтики. Активный ингредиент также можно вводить посредством инъекции в виде композиции с подходящими носителями, представляющими собой физиологический раствор, раствор декстрозы или воду, или с циклодекстрином (используя например, каптисол), с солюбилизацией вспомогательным растворителем (используя, например, пропиленгликоль) или с мицеллярной солюбилизацией (используя например, Tween 80).

Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение в изготовлении инъекционных препаратов.

Стерильная микроэмульсия масла в воде для инъекций может быть изготовлена, например, в результате (1) растворения по меньшей мере одного соединения формулы (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; (2) объединения масляной фазы формулы (I) со смесью воды и глицерина; и (3) комбинированной обработки с образованием микроэмульсии.

Стерильная водная или масляная суспензия может быть изготовлена в соответствии со способами, уже известными в данной области техники. Например, стерильный водный раствор или суспензию можно изготовить с нетоксичным приемлемым для парентерального введения разбавителем или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол; и стерильная масляная суспензия может быть изготовлена со стерильным нетоксичным приемлемым растворителем или суспендирующей средой, такой как, например, стерильные нелетучие масла, например, синтетические моно- или диглицериды; а также жирные кислоты, такие как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и наполнители, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, представляют собой, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарств (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, таких как Tween, полиэтоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR от компании BASF, или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизированные производные, также могут быть успешно использованы для улучшения доставки соединений формул, которые описаны в настоящем документе.

Фармацевтически активные соединения согласно настоящему изобретению могут быть переработаны в соответствии с обычными фармацевтическими методами в целях получения лекарственных средств для введения пациентам, включая людей и других млекопитающих. Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или они могут содержать обычные вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы, буферные вещества и т. д. Таблетки и пилюли могут быть изготовлены с дополнительным кишечнорастворимым покрытием. Такие композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие, подслащивающие, ароматизирующие и душистые вещества.

Количество вводимых соединений и режим дозирования для лечения болезненного состояния с помощью соединений и/или композиций согласно настоящему изобретению зависят от множества факторов, включая возраст, массу тела, пол, состояние здоровья субъекта, тип болезни, тяжести болезни, пути и частоты введения, а также конкретного используемого соединения. Таким образом, режим дозирования может варьироваться в широких пределах, но его можно определить в рутинном режиме с использованием стандартных методов. Подходящей может быть суточная доза, составляющая приблизительно от 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно приблизительно от 0,0025 до 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно приблизительно от 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Суточная доза может быть введена путем введения от одной до четырех порций в сутки. В других схемах дозирования предусмотрена одна доза в неделю и одна доза в двухдневный цикл.

Для терапевтических целей активные соединения согласно настоящему изобретению обычно комбинируют с одним или несколькими адьювантами, подходящими для указанного пути введения. При пероральном введении с соединениями могут быть смешаны лактоза, сахароза, крахмальный порошок, сложные эфиры целлюлозы и алкановых кислот, сложные алкилэфиры целлюлозы, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, оксид магния, натриевые и кальциевые соли фосфорной и серной кислот, желатин, гуммиарабик, альгинат натрия, поливинилпирролидон и/или поливиниловый спирт, а затем может быть осуществлено таблетирование или инкапсулирование для удобного введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать композицию с контролируемым высвобождением, которая может присутствовать в виде дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) и необязательно дополнительное вещество,

выбранное из любого фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества и наполнителя. Альтернативные композиции согласно настоящему изобретению содержат соединение формулы (I), описанное в настоящем документе, или соответствующее пролекарство, а также фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или вспомогательное вещество.

Настоящее изобретение также распространяется на изделие. Используемый в настоящем документе термин «изделие» означает, но не ограничивается ими, наборы и упаковки. Изделие согласно настоящему изобретению содержит: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, находящуюся в первом контейнере, при этом композиция содержит первое терапевтическое средство, содержащее соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) листок-вкладыш, в котором указано, что фармацевтическая композиция может быть использована для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, диуреза и/или натрийуреза. Согласно другому варианту осуществления во вкладыше указано, что фармацевтическую композицию можно использовать в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим средством для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, диуреза и/или натрийуреза. Изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, при этом компоненты (a) и (b) расположены внутри второго контейнера, а компонент (c) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Нахождение внутри первого и второго контейнеров означает, что соответствующий контейнер содержит элемент в своих границах.

Первый контейнер представляет собой сосуд, используемый для хранения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть предназначен для производства, хранения, транспортировки и/или индивидуальной продажи/продажи без упаковки. Первый контейнер может представлять собой бутылку, банку, флакон, колбу, шприц, тубик (например, для кремового препарата) или любой другой контейнер, используемый для производства, хранения, перемещения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер используется для хранения первого контейнера и, необязательно, листа-вкладыша. Примеры второго контейнера представляют собой, но не ограничиваются ими, коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, картонные коробки, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), сумки и мешки. Вкладыш в упаковку может быть физически прикреплен к внешней стороне первого контейнера с помощью ленты, клея, скобки или другого средства крепления, или он может располагаться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру.

В качестве альтернативы, вкладыш в упаковку расположен снаружи второго контейнера. При размещении на внешней стороне второго контейнера предпочтительно, чтобы вкладыш в упаковку был физически прикреплен с помощью ленты, клея, скобки или другого средства крепления. В качестве альтернативы, он может быть примыкающим или касающимся внешней стороны второго контейнера, не будучи физически прикрепленным.

Вкладыш в упаковку представляет собой этикетку, ярлык, маркер или другой лист, на котором в письменном виде представлена информация, относящаяся к фармацевтической композиции, находящейся внутри первого контейнера. Указанную информацию обычно определяет регулирующий орган, полномочия которого распространяются на область, в которой должно продаваться изделие (например, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США). Предпочтительно на листке-вкладыше конкретно перечислены показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Вкладыш в упаковку может быть изготовлен из любого материала, который позволяет человеку прочитать содержащуюся в нем или на нем информацию. Вкладыш в упаковку предпочтительно представляет собой пригодный для печати материал (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу или пластик с клейкой основой), на котором была представлена (например, напечатана или нанесена) желательная информация.

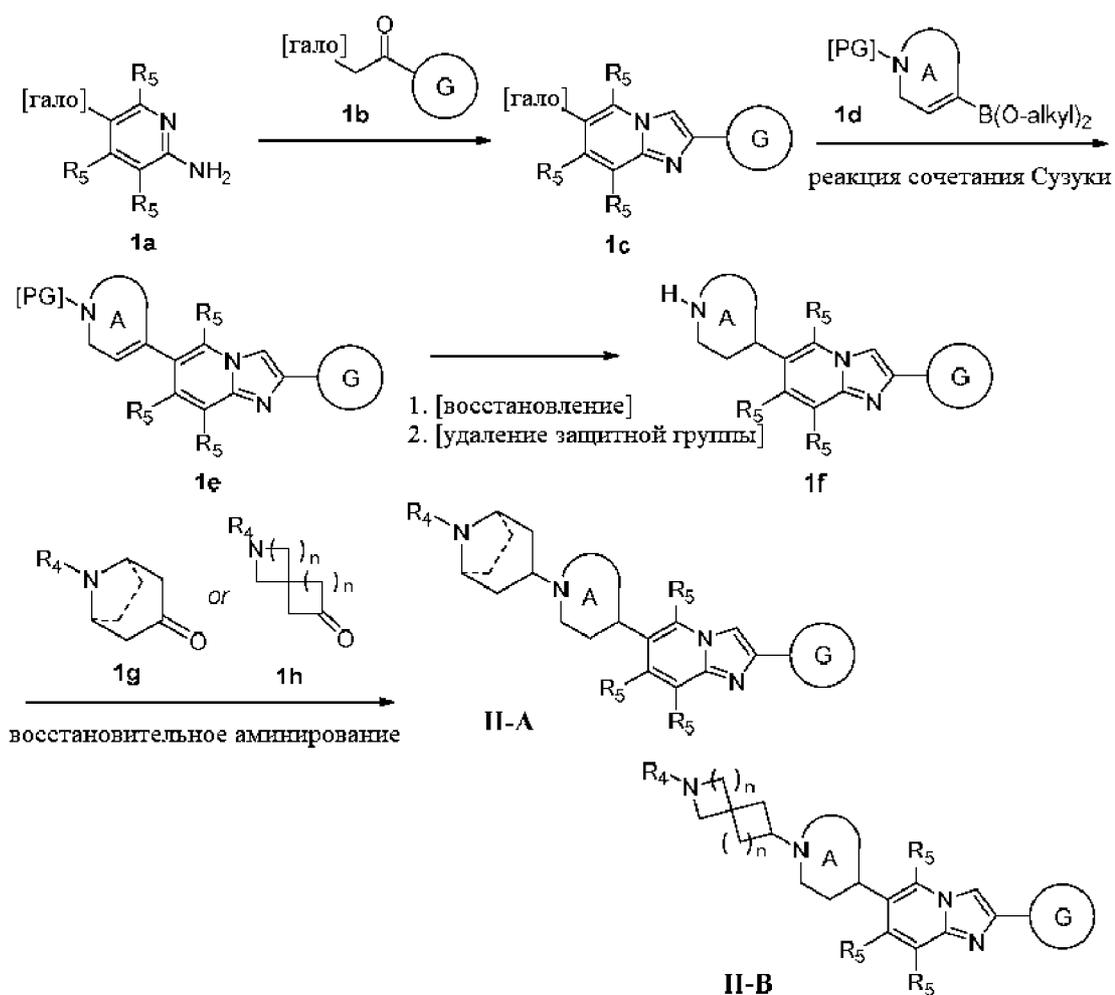
Способы получения

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, которые хорошо известны специалистам в области техники органического синтеза. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе с синтетическими способами, которые известны в области синтетической органической химии, или их вариациями, которые известны специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы представляют собой, но не ограничиваются ими, способы, которые описаны ниже.

Реакции и методики, описанные в этом разделе, осуществляются с использованием растворителей, соответствующих используемым реагентам и материалам и подходящим для осуществляемых превращений. Кроме того, при описании синтетических методов, описанных ниже, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедуры обработки, выбраны как стандартные условия для этой реакции, которые должны быть понятными для специалиста в данной области техники. Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональные группы, которые присутствуют в различных частях молекулы, должны быть совместимыми с

предлагаемыми реагентами и реакциями. Такие ограничения в отношении заместителей, которые должны быть совместимыми с условиями реакции, будут очевидны специалисту в данной области техники, и в таких случаях необходимо использовать альтернативные методы. Это иногда требует решения, чтобы изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную схему процесса вместо другой, чтобы получить желательное соединение согласно настоящему изобретению. Кроме того, следует признать, что еще одно важное соображение при планировании любого пути синтеза в этой области представляет собой разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, которые описаны в настоящем изобретении. Авторитетный отчет, в котором описано множество альтернатив для квалифицированного практикующего специалиста, представляет собой отчет Greene et al., «Защитные группы в органическом синтезе», третье издание, Wiley & Sons, 1999 г.

Схема 1

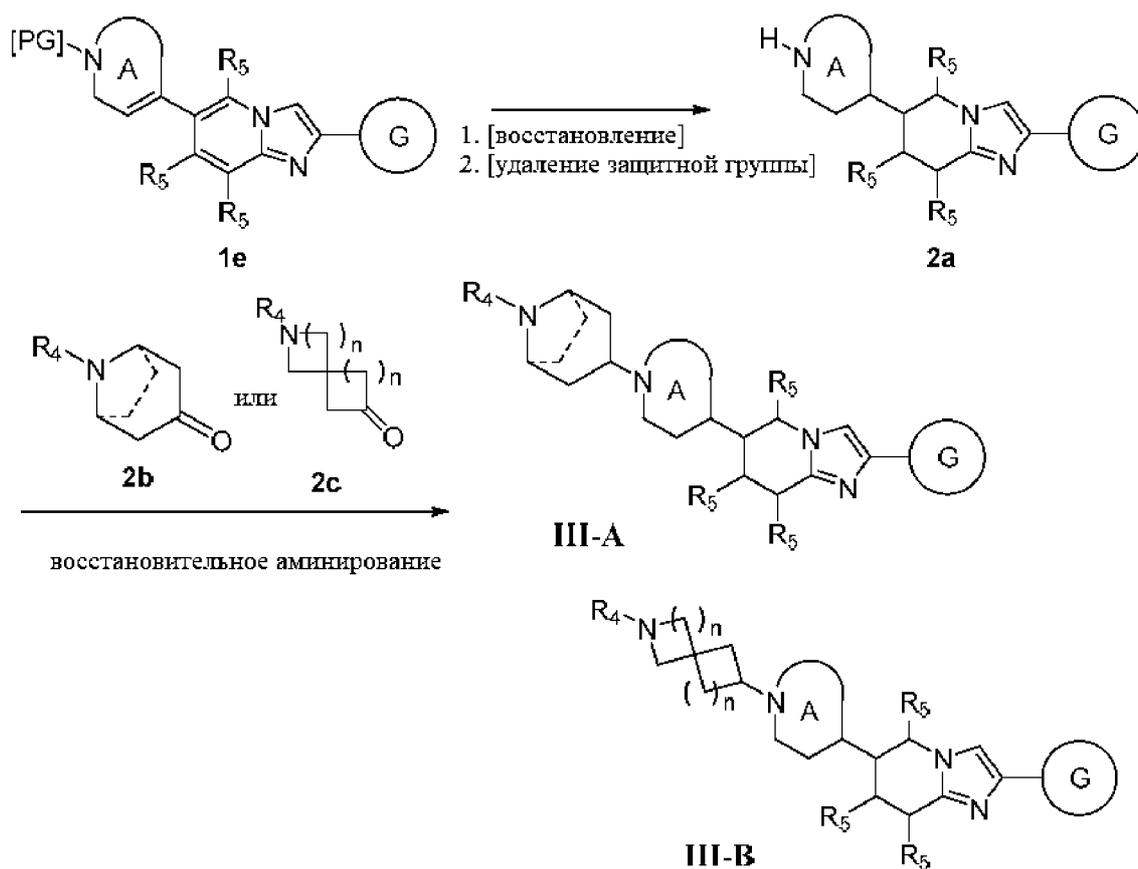


На схеме 1 описан синтез соединений формулы II-A и II-B, которые представляют собой подмножество соединений формулы II. Термин «гало» на этой схеме означает

любой галоген, который обыкновенный специалист в данной области техники может считать целесообразным для осуществления заданного превращения. Термин «PG» означает любую подходящую для амина защитную группу, такую как алкилкарбамат, алкиламид или алкил. Кольцо А, которое представлено в формуле II-A и II-B, является замещенным в положении 6 имидазо[1,2-а]пиридинового кольца; однако обычный специалист в данной области техники может легко модифицировать эту схему синтеза для помещения кольца А в положении 7 посредством применения соответствующего исходного материала.

Соединение 1a может реагировать с альфа-галогенкетонem 1b в любом типичном реакционном растворителе (таком как, например, EtOH, DMF, DMSO) в условиях нагревания или без него. Реакция может быть осуществлена в присутствии основания, такого как карбонат калия или бикарбонат натрия, но оно не является обязательным. Соединение 1c может сочетаться со сложным эфиром борной кислоты в стандартных условиях реакции сочетания Сузуки. Полученный в результате алкен может быть восстановлен в реакции каталитического гидрирования с использованием катализатора, такого как Pd или Pt. Защитная группа PG может быть удалена обыкновенным специалистом в данной области техники с использованием соответствующих реагентов и условий. Восстановительное аминирование амина 1f кетонem 1g или 1h может быть осуществлено с использованием восстановителя, такого как триацетоксиборогидрид натрия или цианоборогидрид натрия, с применением или без применения кислотного катализатора, такого как AcOH, с получением соединений формулы II-A и II-B.

Схема 2



На схеме 2 описан синтез соединений формулы III-A и III-B, которые представляют собой подмножество соединений формулы III. Термин «PG» означает любую подходящую для амина защитную группу, такую как алкилкарбамат, алкиламид или алкил. Кольцо А, которое представлено в формуле III-A и III-B, является замещенным в положении 6 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридиновое кольцо; однако обыкновенный специалист в данной области техники может легко модифицировать эту схему синтеза для помещения кольца А в положении 7 посредством применения соответствующего исходного материала.

Соединение 1e (см. схему 1) может быть восстановлено в реакции каталитического гидрирования с использованием катализатора, такого как Pd или Pt, при атмосферном или более высоком давлении. Продолжительность реакции может варьироваться, но, как правило, составляет более чем 24 часа. Восстановительное аминирование амина 2a кетоном 2b или 2c, может быть осуществлено с использованием восстановителя, такого как триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия, с использованием или без применения кислотного катализатора, такого как AcOH, с получением соединений формулы III-A и III-B.

Примеры

Соединения согласно настоящему изобретению и промежуточные соединения, используемые при получении соединений согласно настоящему изобретению, могут быть получены с использованием процедур, которые представлены в следующих примерах, и связанных с ними процедур. Способы и условия, использованные в этих примерах, и фактические соединения, полученные в этих примерах, не предназначены для ограничения, а предназначены для демонстрации того, каким образом могут быть получены соединения согласно настоящему изобретению. Исходные материалы и реагенты, использованные в этих примерах, если они не получены способом, описанным в настоящем документе, обычно либо имеются в продаже, либо описаны в химической литературе, либо могут быть получены с использованием процедур, описанных в химической литературе. Настоящее изобретение дополнительно определено в следующих примерах. Следует понимать, что эти примеры представлены исключительно в качестве иллюстрации. Из приведенного выше обсуждения и примеров специалист в данной области техники может установить основные характеристики настоящего изобретения, а также, не отступая от его сущности и объема, может внести различные изменения и модификации для адаптации настоящего изобретения к различным применениям и условиям. В результате этого настоящее изобретение не ограничено иллюстративными примерами, изложенными ниже в настоящем документе, но определено прилагаемой формулой изобретения.

В приведенных примерах выражение «высушивали и концентрировали» обычно относится к высушиванию раствора в органическом растворителе над безводным сульфатом натрия или сульфатом магния с последующей фильтрацией и удалением растворителя из фильтрата (обычно при пониженном давлении и при температуре, подходящей для устойчивости высушиваемого и концентрируемого материала).

Наименования химических веществ были определены с использованием программного обеспечения ChemDraw Ultra, версия 9.0.5 (CambridgeSoft). Были использованы следующие сокращения:

водн. – водный

рассол – насыщенный водный раствор хлорида натрия

DCM – дихлорметан

DMAP – диметиламинопиридин

DMF – N,N-диметилформамид

DMSO – диметилсульфоксид

EtOAc – этилацетат

EtOH – этанол

г – грамм(ы)

ч – час(ы)

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ЖХ-МС – жидкостная хромато-масс-спектрометрия

MeCN – ацетонитрил

MeOH – метанол

петр. эфир – петролейный эфир

TEA – триэтиламин

TFA – трифторуксусная кислота

THF – тетрагидрофуран

Получение

Все реагенты, приобретенные из коммерческих источников, использовали без дополнительной очистки, если не указано иное условие. Все реакции с использованием реагентов, чувствительных к воздуху или влаге, проводили в инертной атмосфере. Спектры протонного магнитного резонанса регистрировали либо на спектрометре Bruker Avance 400, либо на спектрометре JEOL Eclipse 500. Анализы методом ЖХ-МС проводили с использованием системы Waters Acquity UPLC, содержащей масс-детектор Waters TUV и SQ (колонка: ВЕН C18 2,1 × 50 мм; подвижная фаза А: водный раствор 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: 2-98% фазы В за 1,6 минуты, скорость потока: 0,8 мл/мин). Анализы ВЭЖХ выполняли с использованием системы ВЭЖХ Shimadzu LC10-AT, соединенной с ультрафиолетовым детектором SPD-10AV (колонка YMC S5 Combiscreen ODS 4,6 × 50 мм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-100% В в течение 40 минут, затем одномоментная выдержка при 100% В, скорость потока: 1 мл/мин). Очистку методом препаративной ВЭЖХ проводили с использованием системы препаративной ВЭЖХ Shimadzu LC-8, соединенной с ультрафиолетовым детектором SPD 20. Подробные условия описаны в экспериментальных процедурах.

Методы аналитической ЖХ-МС

Метод 1: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, размер частиц: 1,7 мкм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5,

содержащая 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% фазы В до 100% фазы В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,50 минуты при содержании 100% фазы В; скорость потока: 1 мл/мин; детектор: МС и УФ (220 нм).

Метод 2: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, размер частиц: 1,7 мкм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% фазы В до 100% фазы В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,50 минуты при содержании 100% фазы В; скорость потока: 1 мл/мин; детектор: МС и УФ (220 нм).

Метод 3: колонка: Waters Acquity BEH C18, 2,1 мм × 50 мм, размер частиц: 1,7 мкм; подвижная фаза А: смесь метанола и воды в соотношении 5:95, содержащая 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: смесь метанола и воды в соотношении 95:5, содержащая 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% фазы В до 100% фазы В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,50 минуты при содержании 100% фазы В; скорость потока: 1 мл/мин; детектор: МС и УФ (220, 254 нм).

Метод 4: колонка: Waters Acquity BEH C18, 2,1 мм × 50 мм, размер частиц: 1,7 мкм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% фазы В до 100% фазы В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,50 минуты при содержании 100% фазы В; скорость потока: 1 мл/мин; детектор: МС и УФ (220, 254 нм).

Метод 5: колонка: Waters Acquity BEH C18, 2,1 мм × 50 мм, размер частиц: 1,7 мкм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 60°C; градиент: от 2% фазы В до 98% фазы В в течение 1 минуты, затем выдерживание в течение 0,50 минуты при содержании 98% фазы В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детектор: МС и УФ (220 нм).

Хиральные аналитические методы

Метод сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) 1: хроматограф: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral OD, 4,6 × 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: смесь 55% CO₂ и 45% метанола, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм.

Метод СФХ 2: хроматограф: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral OD, 4,6 × 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: смесь 60% CO₂ и 40% метанола, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 2 мл/мин длина волны детектора: 220 нм.

Метод СФХ 3: хроматограф: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral OD, 4,6 × 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: смесь 75% CO₂ и 25% смеси изопропанола и ацетонитрила в соотношении 50:50, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм.

Метод СФХ 4: хроматограф: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral OD, 4,6 × 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: смесь 75% CO₂ и 25% изопропанола, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм.

Метод СФХ 5: хроматограф: хроматограф СФХ Berger; колонка: Chiral OD 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: смесь 70% CO₂ и 30% этанола, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 4 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм.

Метод СФХ 6: хроматограф: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral OD, 4,6 × 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: смесь 65% CO₂ и 35% изопропанола, содержащая 0,6% диэтиламина/0,1%TFA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм.

Метод СФХ 7: хроматограф: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral OD, 4,6 × 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: смесь 80% CO₂ и 20% метанола, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм.

Метод СФХ 8: хроматограф: Agilent SFC; колонка: Chiralcel OD-H, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: смесь 55% CO₂ и 45% метанола, содержащая 0,1% диэтиламина; условия потока: скорость 2,0 мл/мин, давление 120 бар, комнатная температура; длина волны детектора: 220 нм

Метод СФХ 9: хроматограф: Agilent SFC; колонка: Chiralcel OD-H, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: смесь 65% CO₂ и 35% этанола, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 2,0 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм

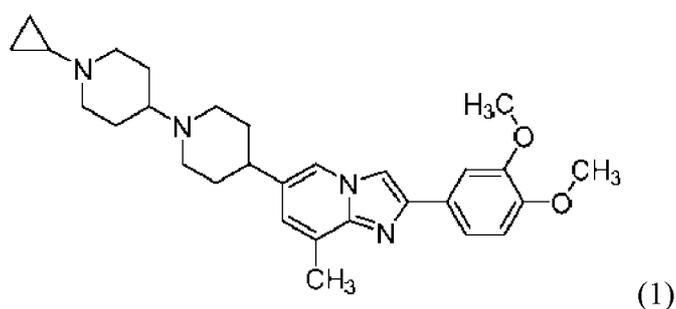
Методы препаративной ВЭЖХ

Препаративный метод 1: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая ацетат аммония; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая ацетат аммония; градиент: переменное зависимое от субстрата процентное содержание фазы В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при содержании 100% фазы В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициирован сигналами МС и УФ.

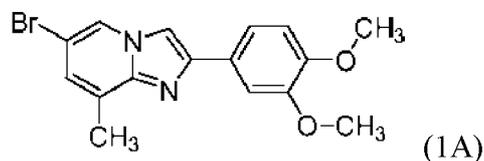
Препаративный метод 2: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: переменное зависящее от субстрата процентное содержание фазы В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при содержании 100% фазы В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициирован сигналами МС.

Пример 1

6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин

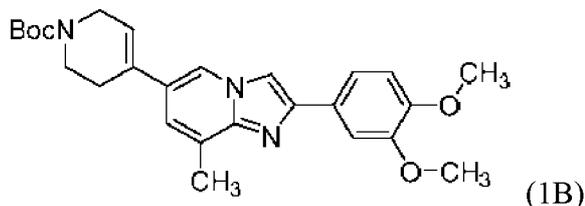


Стадия А. Промежуточное соединение 1А. Получение 6-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридина



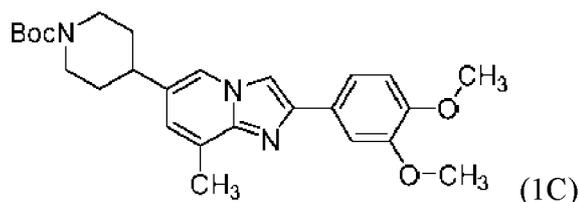
В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 5-бром-3-метилпиридин-2-амин (2,5 г, 13 ммоль), 2-бром-1-(3,4-диметоксифенил)этан-1-он (4,5 г, 17 ммоль) и EtOH (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в процессе нагревания с обратным холодильником. Через 18 часов образовывался осадок. Реакционную смесь охлаждали, выдерживали при температуре -20°C в течение 1 часа, и осадок собирали посредством фильтрования при пониженном давлении. Отфильтрованный осадок промывали, используя минимальное количество диэтилового эфира, и продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,6 г, 13 ммоль, выход 99%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ¹H (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,93-8,88 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,76-2,72 (m, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 349,1; время удерживания: 0,66 минут.

Стадия В. Промежуточное соединение 1В. Получение трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата



В грушевидную колбу объемом 200 мл помещали промежуточное соединение 1А (2,8 г, 8,0 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (3,0 г, 9,7 ммоль), 1,4-диоксан (30 мл), а затем фосфат калия (5,1 г, 24 ммоль), растворенный в воде (7 мл). Сосуд дегазировали и продували азотом (2 раза), затем добавляли комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с дихлорметаном (0,30 г, 0,37 ммоль). Сосуд дегазировали, повторно продували и перемешивали при температуре 75°C. Через 18 часов реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 120 г силикагеля; фаза А = гексан, фаза В = этилацетат; градиент 30 минут от 0% фазы В до 100% фазы В; скорость потока = 80 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 7,8 ммоль, выход 98%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ¹Н (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,31-8,27 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,30-6,19 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,71-3,67 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 3H), 2,59-2,53 (m, 2H), 1,22 (s, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 450,4; время удерживания: 0,81 минут.

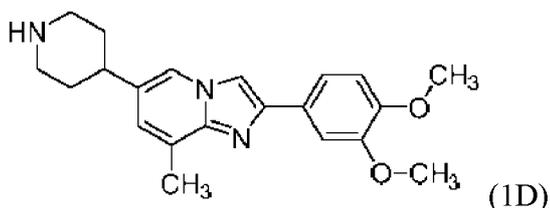
Стадия С. Промежуточное соединение 1С. Получение трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 1 л помещали промежуточное соединение 1В (3,5 г, 7,8 ммоль) и MeOH (150 мл). Сосуд дегазировали и продували азотом, затем добавляли

Pd-C (5% палладия на углеводе) (1,7 г, 0,78 ммоль), и реакционную смесь дегазировали и повторно продували. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении. Через 1 час спектр ЯМР ^1H показывал полное превращение исходного материала. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали, и продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г, 6,9 ммоль, выход 88%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,19-8,16 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 4,31-4,22 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,51 (s, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 452,4; время удерживания: 1,18 минут.

Стадия D. Промежуточное соединение 1D. Получение гидрохлорида 2-(3,4-диметоксифенил)-8-метил-6-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридина



В круглодонную колбу объемом 1 л помещали промежуточное соединение 1C (3,1 г, 6,9 ммоль), минимальное количество метанола для солюбилизации, а затем раствор 4 М HCl в диоксане (150 мл). Реакционную смесь перемешивали. Через 1 час растворитель концентрировали, и остаток испаряли совместно с толуолом. Продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 5,4 ммоль, выход 78%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,60-8,55 (m, 1H), 8,45-8,40 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 352,2; время удерживания: 0,68 минут.

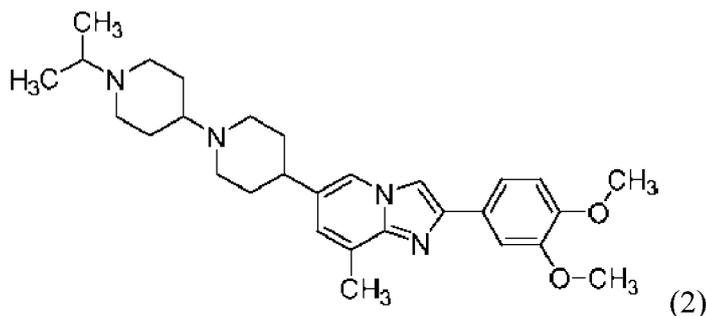
Стадия E. Получение соединения в примере 1

В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 1D (70 мг, 0,18 ммоль), 1-циклопропилпиперидин-4-он (130 мг, 0,90 ммоль), AcOH (0,011 мл, 0,20 ммоль), DMF (2 мл), и MgSO_4 (220 мг, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (170 мг, 0,80 ммоль), и реакционную смесь перемешивали. Через 24 часа реакционную смесь фильтровали, и отфильтрованный осадок промывали раствором 10% изопропанола в хлороформе (20 мл). Фильтрат промывали, используя водный раствор 10% NaOH (10 мл) и насыщенный

водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (51 мг, 0,11 ммоль, выход 60%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,24-8,21 (m, 1H), 8,19-8,13 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,53-3,34 (m, 1H), 3,09-2,93 (m, 4H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 2H), 0,45-0,38 (m, 2H), 0,33-0,27 (m, 2H) (скрыты три протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 99,2%; наблюдаемая масса: 474,91; время удерживания: 1,38 минут; (метод 2): чистота: 98,9%; наблюдаемая масса: 475,36; время удерживания: 0,99 минут.

Пример 2

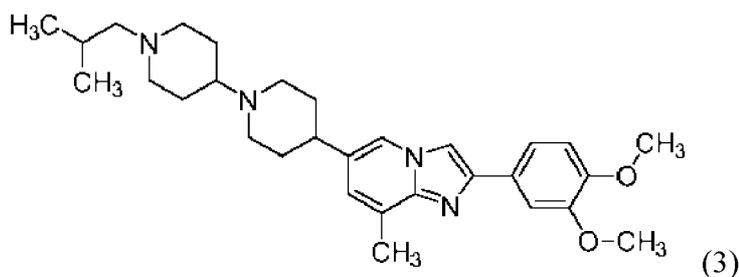
2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-a]пиридин



В примере 2 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 1 (стадия E), с использованием промежуточного соединения 1D (70 мг, 0,18 ммоль) в качестве исходного материала и замещением 1-изопропилпиперидин-4-она (130 мг, 0,90 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, 0,11 ммоль, выход 61%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,24-8,20 (m, 1H), 8,20-8,13 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 3H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,41-2,27 (m, 5H), 1,92 (s, 3H), 1,87-1,80 (m, 4H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,04 (br d, $J = 6,4$ Гц, 6H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 477,29; время удерживания: 1,42 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 477,03; время удерживания: 0,97 минут.

Пример 3

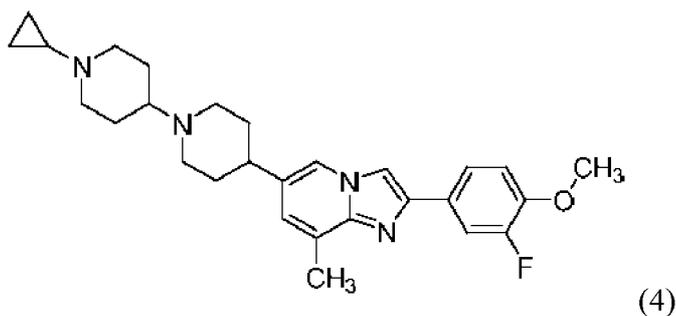
2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-a]пиридин



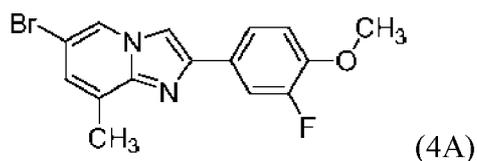
В примере 3 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 1 (стадия E), с использованием промежуточного соединения 1D (70 мг, 0,18 ммоль) в качестве исходного материала и замещением 1-изобутилпиперидин-4-она (140 мг, 0,90 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, 0,11 ммоль, выход 61%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,58 (s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 7,57 (br s, 2H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,74-3,60 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,09-2,91 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 2H), 2,23-1,96 (m, 8H), 1,01-0,95 (m, 6H) (скрыты пять протонов). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97%; наблюдаемая масса: 491,18; время удерживания: 1,51 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 491,27; время удерживания: 0,94 минут.

Пример 4

6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин



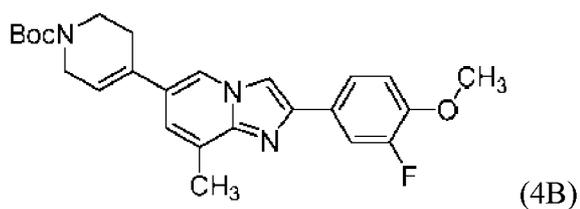
Стадия A. Промежуточное соединение 4A. Получение 6-бром-2-(3-фтор-4-метоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридина



Промежуточное соединение 4A было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза промежуточного соединения 1A, с использованием в качестве исходного соединения 5-бром-3-метилпиридин-2-амина (0,76 г, 4,1 ммоль) и замещением

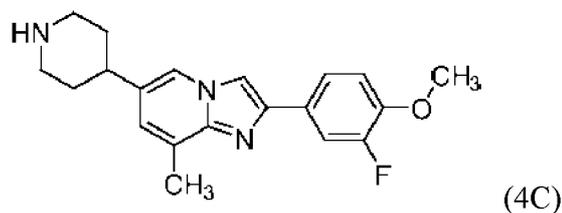
2-бром-1-(3-фтор-4-метоксифенил)этан-1-она (1,0 г, 4,1 ммоль) соответствующим образом, с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 3,0 ммоль, выход 73%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,08-9,02 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 1H), 2,64 (s, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 337,0; время удерживания: 0,75 минут.

Стадия В. Промежуточное соединение 4В. Получение трет-бутил-4-(2-(3-фтор-4-метоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



Промежуточное соединение 4В было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза промежуточного соединения 1В, с использованием промежуточного соединения 4А (500 мг, 1,5 ммоль) в качестве исходного материала и получением указанного в заголовке соединения (480 мг, 1,1 ммоль, выход 73%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,32-8,27 (m, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,27-6,20 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,73-3,65 (m, 2H), 2,64-2,60 (m, 3H), 2,59-2,53 (m, 2H), 1,52 (s, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 438,4; время удерживания: 0,88 минут.

Стадия С. Промежуточное соединение 4С. Получение гидрохлорида 2-(3-фтор-4-метоксифенил)-8-метил-6-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридина



Промежуточное соединение 4С было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза промежуточного соединения 1D (стадии С-D), с использованием промежуточного соединения 4В (480 мг, 1,1 ммоль) в качестве исходного материала и получением указанного в заголовке соединения (410 мг, 1,1 ммоль, выход 100%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,64-8,60 (m, 1H), 8,49-8,45 (m, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,63-3,55 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,28-2,21 (m, 2H), 2,10-

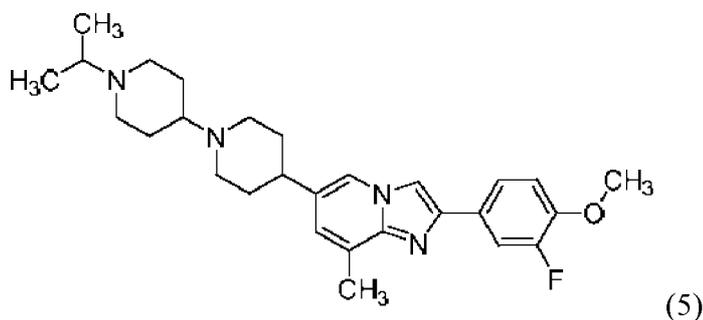
2,01 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 340,2; время удерживания: 0,58 минут.

Стадия D. Получение соединения в примере 4

В примере 4 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 1 (стадия E), с использованием промежуточного соединения 4C (60 мг, 0,15 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,086 ммоль, выход 57%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,49 (br d, $J = 2,7$ Гц, 2H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 4H), 1,36-1,29 (m, 1H), 1,26-1,09 (m, 2H), 0,20-0,11 (m, 2H), 0,08-0,01 (m, 2H) (скрыты шесть протонов). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 463,14; время удерживания: 1,53 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 463,16; время удерживания: 0,99 минут.

Пример 5

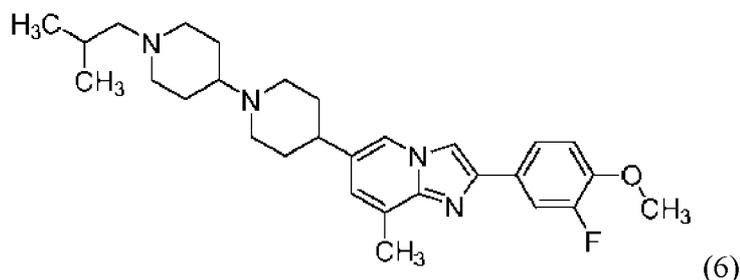
2-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-a]пиридин



В примере 5 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 1 (стадия E) с использованием промежуточного соединения 4C (60 мг, 0,15 ммоль) в качестве исходного материала и замещением 1-изопропилпиперидин-4-она (110 мг, 0,78 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (49 мг, 0,11 ммоль, выход 73%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,24 (s, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,38-2,21 (m, 4H), 1,86-1,76 (m, 4H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,56-1,43 (m, 2H), 1,07-0,97 (m, 6H) (скрыты два протона). Метод аналитической ЖХ-МС: (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 465,01; время удерживания: 1,54 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 465,29; время удерживания: 1,04 минут.

Пример 6

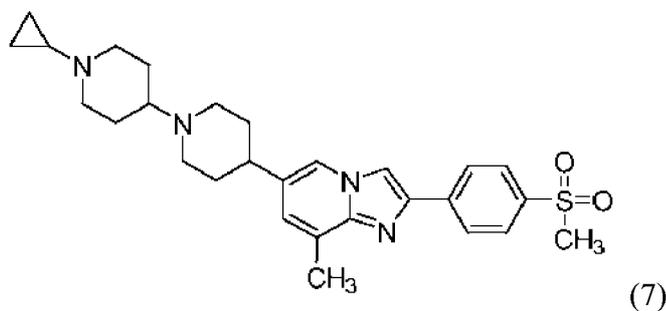
2-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин



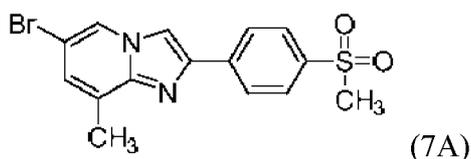
В примере 6 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 1 (стадия E) с использованием промежуточного соединения 4C (60 мг, 0,15 ммоль) в качестве исходного материала и замещением 1-изобутилпиперидин-4-она (120 мг, 0,77 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,084 ммоль, выход 56%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,14-3,02 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 3H), 1,74-1,61 (m, 3H), 1,60-1,45 (m, 3H), 0,87 (br d, $J = 6,4$ Гц, 6H) (скрыты три протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 479,13; время удерживания: 1,77 минут; (метод 2): чистота: 98,8%; наблюдаемая масса: 479,05; время удерживания: 1,04 минут.

Пример 7

6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин

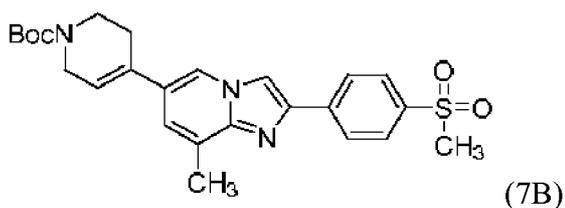


Стадия A. Промежуточное соединение 7A. Получение 6-бром-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридина



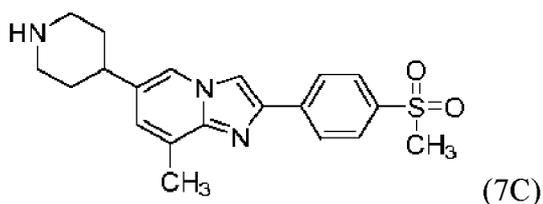
Промежуточное соединение 7A было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза промежуточного соединения 1A, с использованием в качестве исходного соединения 5-бром-3-метилпиридин-2-амина (0,60 г, 3,2 ммоль), замещением 2-бром-1-(4-(метилсульфонил)фенил)этан-1-она (0,89 г, 3,2 ммоль) соответствующим образом и получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 2,7 ммоль, выход 84%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 9,01-8,95 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,24-8,17 (m, 4H), 7,98-7,92 (m, 1H), 3,25-3,22 (m, 3H), 2,78-2,74 (m, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 367,1; время удерживания: 0,72 минут.

Стадия В. Промежуточное соединение 7В. Получение трет-бутил-4-(8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата



Промежуточное соединение 7B было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза промежуточного соединения 1B, с использованием промежуточного соединения 7A (1,0 г, 2,7 ммоль) в качестве исходного материала и получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 2,6 ммоль, выход 96%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,37-8,32 (m, 2H), 8,24-8,19 (m, 2H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 6,32-6,24 (m, 1H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,61-2,53 (m, 2H), 1,53 (s, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 468,4; время удерживания: 0,81 минут.

Стадия С. Промежуточное соединение 7С. Получение гидрохлорида 8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридина



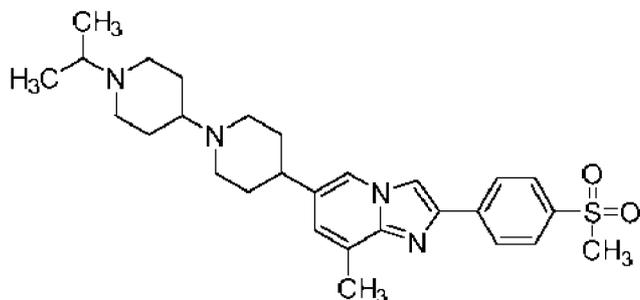
Промежуточное соединение 7C было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза промежуточного соединения 1D (стадии C-D), с использованием промежуточного соединения 7B (1,2 г, 2,5 ммоль) в качестве исходного материала и получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 2,5 ммоль, выход 100%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,74 (s, 1H), 8,72-8,69 (m, 1H), 8,22 (d, $J = 10,2$ Гц, 4H), 7,91-7,87 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,29-2,22 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 370,4; время удерживания: 0,51 минут.

Стадия D. Получение соединения в примере 7

В примере 7 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 1 (стадия E), с использованием промежуточного соединения 7C (70 мг, 0,16 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (61 мг, 0,12 ммоль, выход 75%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,48 (s, 1H), 8,21 (br d, $J = 8,6$ Гц, 3H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 1H), 3,25-3,22 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,46-1,35 (m, 2H), 0,42-0,37 (m, 2H), 0,30-0,25 (m, 2H) (скрыты шесть протонов). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 96,8%; наблюдаемая масса: 493,14; время удерживания: 1,45 минут; (метод 2): чистота: 94,9%; наблюдаемая масса: 493,15; время удерживания: 0,90 минут.

Пример 8

6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин



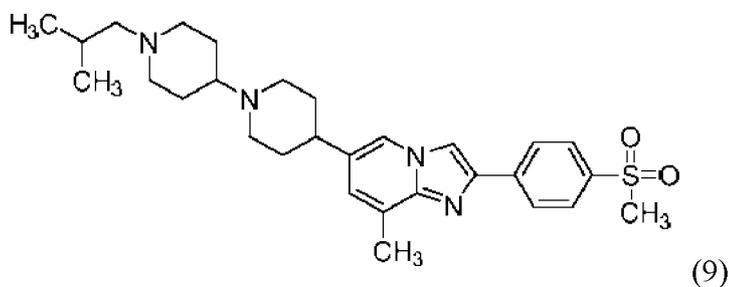
(8)

В примере 8 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 1 (стадия E) с использованием промежуточного соединения 7C (70 мг, 0,16 ммоль) в качестве исходного материала и замещением 1-изопропилпиперидин-4-она (110 мг, 0,78 ммоль) соответствующим образом.

Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (49 мг, 0,10 ммоль, выход 63%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,48 (s, 1H), 8,22 (br d, $J = 8,9$ Гц, 3H), 7,98 (br d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,13-7,08 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,29-2,17 (m, 3H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 2H), 1,00-0,93 (m, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 94,4%; наблюдаемая масса: 494,90; время удерживания: 1,19 минут; (метод 2): чистота: 95%; наблюдаемая масса: 495,17; время удерживания: 0,90 минут.

Пример 9

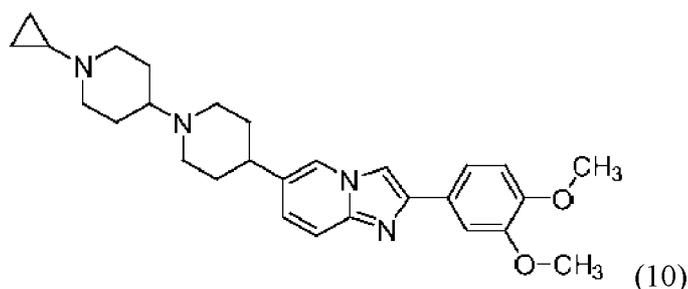
6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин



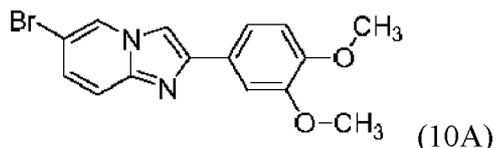
В примере 9 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 1 (стадия E) с использованием промежуточного соединения 7C (70 мг, 0,16 ммоль) в качестве исходного материала и замещением 1-изобутилпиперидин-4-она (120 мг, 0,77 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, 0,12 ммоль, выход 75%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,49 (s, 1H), 8,23 (br d, $J = 8,9$ Гц, 3H), 8,00 (s, 2H), 7,15-7,08 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,54 (br s, 4H), 2,34-2,23 (m, 3H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 4H), 1,79-1,71 (m, 3H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,55-1,43 (m, 2H), 0,86 (br d, $J = 6,4$ Гц, 6H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 509,17; время удерживания: 1,38 минут; (метод 2): чистота: 99,3%; наблюдаемая масса: 509,18; время удерживания: 0,94 минут.

Пример 10

6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридин

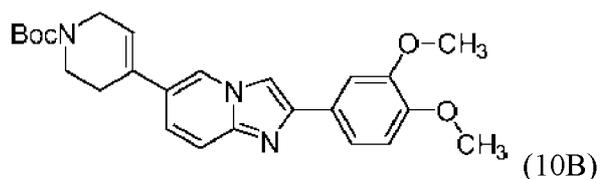


Стадия А. Промежуточное соединение 10А. Получение 6-бром-2-(3,4-диметоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридина



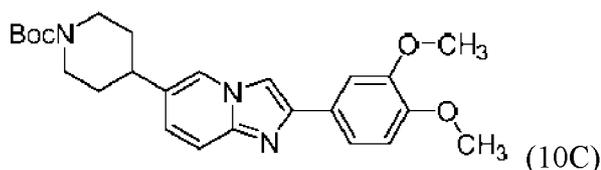
Промежуточное соединение 10А было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза промежуточного соединения 1А, с замещением 5-бромпиридин-2-амин (5,0 г, 29 ммоль) соответствующим образом и получением указанного в заголовке соединения (9,5 г, 29 ммоль, выход 100%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 9,10-9,08 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 335,2; время удерживания: 0,62 минут.

Стадия В. Промежуточное соединение 10В. Получение трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



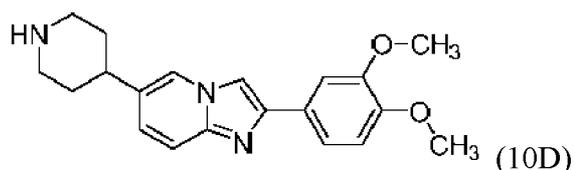
Промежуточное соединение 10В было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза промежуточного соединения 1В, с использованием промежуточного соединения 10А (2,5 г, 7,5 ммоль) в качестве исходного материала и получением указанного в заголовке соединения (3,2 г, 7,4 ммоль, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,40-8,36 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,26-6,18 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,70-3,66 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 1,54-1,51 (m, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 436,4; время удерживания: 0,78 минут.

Стадия С. Промежуточное соединение 10С. Получение трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата



В грушевидную колбу объемом 100 мл помещали промежуточное соединение 10В (3,2 г, 7,4 ммоль) и MeOH (40 мл). Сосуд дегазировали и продували азотом (2 раза), затем добавляли оксид платины(IV) (0,68 г, 3,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении. Через 1 час катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 80 г силикагеля; фаза А = гексан, фаза В = этилацетат; градиент 30 минут от 0% фазы В до 100% фазы В; скорость потока = 60 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 2,3 ммоль, выход 31%) в виде белого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,31-8,28 (m, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,84-2,77 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,51 (s, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 438,4; время удерживания: 0,78 минут.

Стадия D. Промежуточное соединение 10D. Получение 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин 2,2,2-трифторацетата



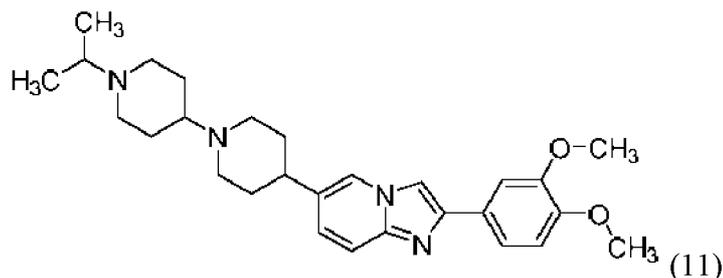
В грушевидную колбу объемом 100 мл помещали промежуточное соединение 10С (1,0 г, 2,3 ммоль), DCM (5 мл) и TFA (5 мл). После перемешивания в течение 1 часа растворитель концентрировали, остаток испаряли совместно с толуолом, и продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 2,2 ммоль, выход 96%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,74-8,70 (m, 1H), 8,49-8,46 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,63-3,58 (m, 2H), 3,27-3,23 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 338,3; время удерживания: 0,50 минут.

Стадия Е. Получение соединения в примере 10

В примере 10 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 1 (стадия Е) с использованием промежуточного соединения 10D (70 мг, 0,16 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 0,054 ммоль, выход 34%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,14-3,05 (m, 1H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,49-2,35 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,50-1,38 (m, 2H), 0,45-0,39 (m, 2H), 0,32-0,26 (m, 2H) (скрыты два протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 95,9%; наблюдаемая масса: 461,27; время удерживания: 1,35 минут; (метод 2): чистота: 96,7%; наблюдаемая масса: 460,99; время удерживания: 1,02 минут.

Пример 11

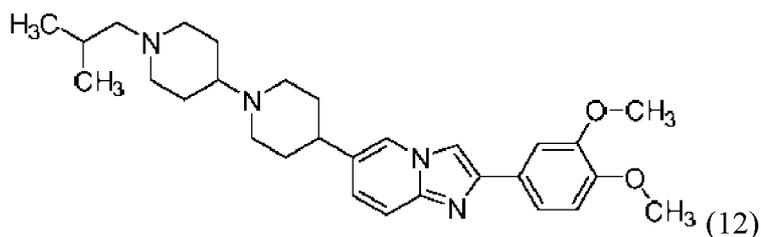
2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин



В примере 11 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 1 (стадия Е) с использованием промежуточного соединения 10D (70 мг, 0,16 ммоль) в качестве исходного материала и замещением 1-изопропилпиперидин-4-она (110 мг, 0,78 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, 0,093 ммоль, выход 58%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,33-8,29 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,01-2,94 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 3H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 4H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,50-1,37 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 463,29; время удерживания: 1,33 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 463,16; время удерживания: 0,96 минут.

Пример 12

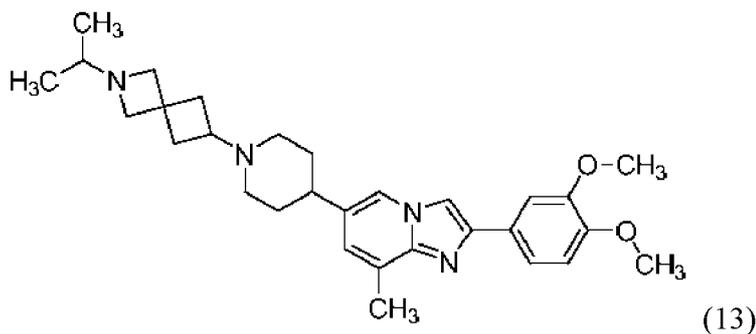
2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин



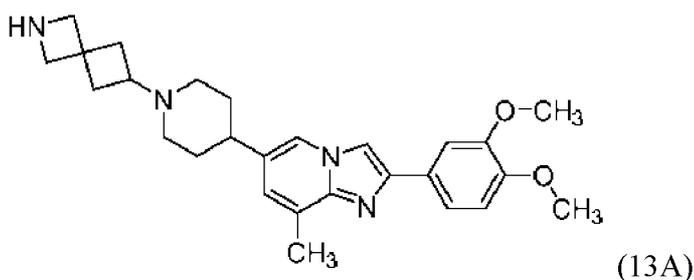
В примере 12 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 1 (стадия Е) с использованием промежуточного соединения 10D (70 мг, 0,16 ммоль) в качестве исходного материала и замещением 1-изобутилпиперидин-4-она (120 мг, 0,77 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 0,050 ммоль, выход 31%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,20-3,17 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 3H), 2,14-2,06 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 3H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H), 0,86 (s, 6H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 477,03; время удерживания: 1,39 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 477,02; время удерживания: 1,04 минут.

Пример 13

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(2-изопропил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин



Стадия А. Промежуточное соединение 13А. Получение дигидрохлорида 6-(1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридина



В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 1D (0,50 г, 1,3 ммоль), трет-бутил 6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (0,82 г, 3,9 ммоль), AcOH (0,081 мл, 1,4 ммоль), сульфат магния (2,3 г, 19 ммоль) и DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,82 г, 3,9 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали. Через 20 часов реакционная смесь абсорбировали на целит, и продукт очищали методом обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (картридж C18 GOLD, содержащий 100 г силикагеля; фаза А = смесь воды и ацетонитрила в соотношении 90:10, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты; фаза В = смесь воды и ацетонитрила в соотношении 10:90, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент 20 минут от 0% фазы В до 50% фазы В; скорость потока = 80 мл/мин). Чистые фракции объединяли и концентрировали, и промежуточное соединение растворяли в минимальном количестве метанола и разбавляли раствором 4 М HCl в диоксане (10 мл). После перемешивания в течение 1,5 часов растворитель концентрировали. Полученное в результате твердое вещество растирали с метанолом, и продукт собирали посредством фильтрования при пониженном давлении и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,40 г, 0,77 ммоль, выход 59%) в виде белого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,58-8,51 (m, 1H), 8,43-8,36 (m, 1H), 7,77-7,66 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 4H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 447,4; время удерживания: 0,50 минут.

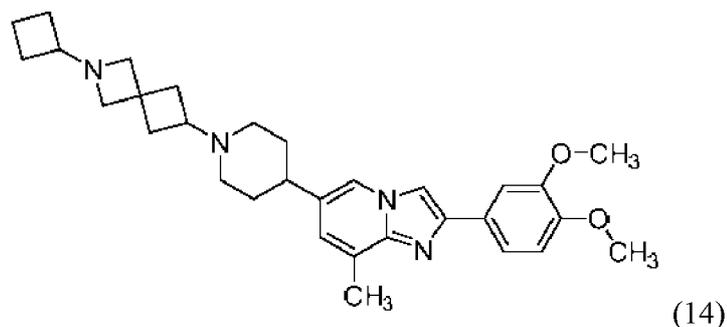
Стадия В. Получение соединения в примере 13

В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 13А (70 мг, 0,14 ммоль), пропан-2-он (80 мг, 1,4 ммоль), AcOH (8,4 мг, 0,14 ммоль), сульфат магния (220 мг, 1,8 ммоль) и DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (87 мг, 0,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали. После перемешивания в течение 24 часов реакционную смесь фильтровали, и отфильтрованный осадок промывали раствором 10% изопропанола в хлороформе (20 мл). Фильтрат промывали, используя водный раствор 10% NaOH (10 мл) и

насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (36 мг, 0,074 ммоль, выход 53%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,21 (s, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 3,85-3,82 (m, 3H), 3,79-3,77 (m, 3H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 4H), 1,67-1,57 (m, 2H), 0,97-0,92 (m, 6H) (скрыты два протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 489,07; время удерживания: 1,2 минут; (метод 2): чистота: 95,2%; наблюдаемая масса: 489,29; время удерживания: 0,98 минут.

Пример 14

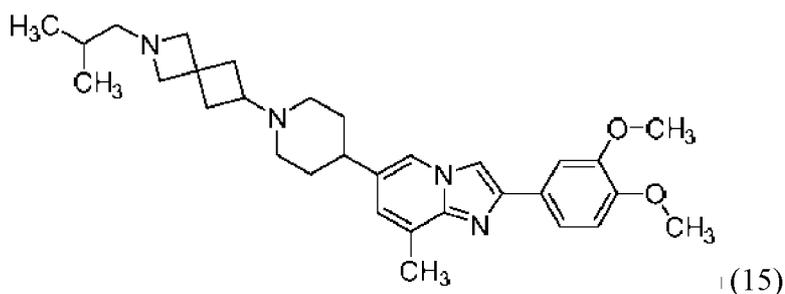
6-(1-(2-циклобутил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин



В примере 14 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 13 (стадия В) с использованием промежуточного соединения 13А (70 мг, 0,14 ммоль) в качестве исходного материала и замещением циклобутанона (98 мг, 1,4 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 0,096 ммоль, выход 69%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,32-8,22 (m, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 2H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 3H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,24-2,09 (m, 6H), 2,07-1,87 (m, 4H), 1,84-1,66 (m, 4H) (скрыты четыре протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 96,7%; наблюдаемая масса: 501,22; время удерживания: 1,31 минут; (метод 2): чистота: 95,2%; наблюдаемая масса: 501,21; время удерживания: 0,95 минут.

Пример 15

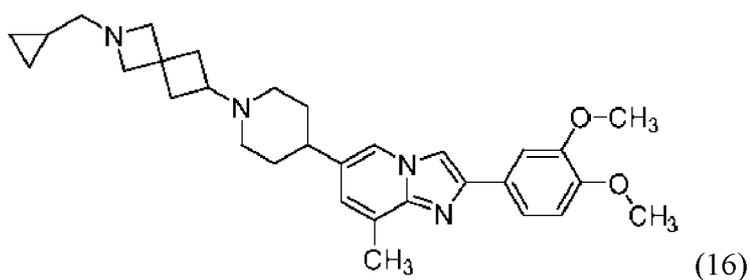
2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(2-изобутил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин



В примере 15 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 13 (стадия В) с использованием промежуточного соединения 13А (90 мг, 0,17 ммоль) в качестве исходного материала и замещением изобутиральдегида (63 мг, 0,87 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 0,064 ммоль, выход 38%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,21 (s, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,00 (br d, $J = 1,2$ Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,55 (s, 4H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,27-2,20 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,94 (br s, 2H), 1,80 (br d, $J = 11,4$ Гц, 4H), 1,67-1,54 (m, 3H), 0,90-0,87 (m, 1H), 0,84 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 99,2%; наблюдаемая масса: 502,96; время удерживания: 1,46 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 502,96; время удерживания: 1,03 минут.

Пример 16

6-(1-(2-(циклопропилметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин

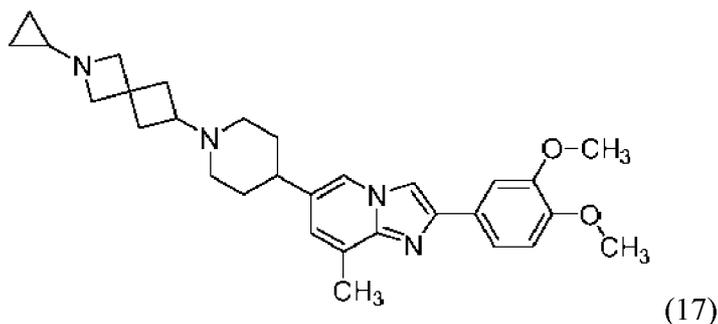


В примере 16 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 13 (стадия В) с использованием промежуточного соединения 13А (90 мг, 0,17 ммоль) в качестве исходного материала и замещением циклопропанкарбальдегида (61 мг, 0,87 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (49 мг, 0,098 ммоль, выход 58%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,29 (s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,39-3,20

(m, 1H), 2,80-2,73 (m, 3H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35-2,29 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 2H), 0,72-0,61 (m, 1H), 0,34-0,28 (m, 2H), 0,10-0,03 (m, 2H) (скрыты три протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 501,25; время удерживания: 1,01 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 501,28; время удерживания: 1,52 минут.

Пример 17

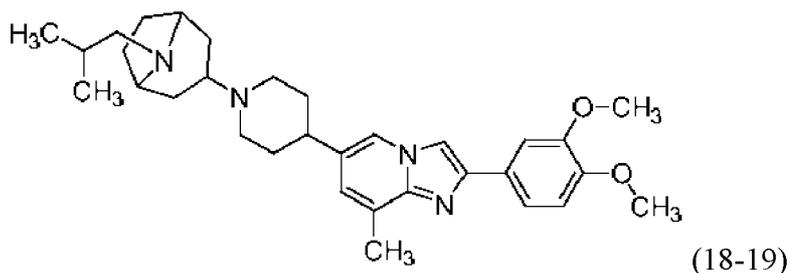
6-(1-(2-циклопропил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин



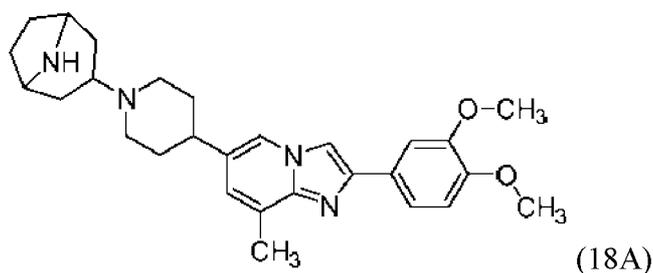
В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 13А (100 мг, 0,19 ммоль), (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (100 мг, 0,58 ммоль), активированные молекулярные сита 3 Å (500 мг) и MeOH (5 мл). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при температуре 80°C в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли цианоборогидрид натрия (36 мг, 0,58 ммоль), сосуд продували азотом, и реакционную смесь перемешивали при температуре 40°C. Через 18 часов сосуд охлаждали, повторно загружали (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (100 мг, 0,58 ммоль), AcOH (0,066 мл, 1,2 ммоль), цианоборогидрид натрия (36 мг, 0,58 ммоль) и дополнительные молекулярные сита 3 Å. Сосуд продували азотом, нагревали до температуры 50°C и перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,021, 11%). ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,08-8,04 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,32 (br d, J = 1,7 Гц, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,35-2,34 (m, 3H), 2,09-2,06 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 4H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 2H), 0,27-0,20 (m, 1H), 0,12-0,09 (m, 2H), 0,03-0,02 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 84,9%; наблюдаемая масса: 487,23; время удерживания: 1,5 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 487,22; время удерживания: 1,0 минут.

Примеры 18 и 19

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин



Стадия А. Промежуточное соединение 18А. Получение бис(2,2,2-трифторацетата) 6-(1-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридина



В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 1D (400 мг, 1,0 ммоль), трет-бутил 3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (700 мг, 3,1 ммоль), АсОН (0,065 мл, 1,1 ммоль), сульфат магния (1900 мг, 16 ммоль) и DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (660 мг, 3,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь разбавляли смесью дихлорметана и метанола и фильтровали. В фильтрат добавляли воду (0,5 мл) затем концентрировали. Оставшийся диметилформамидный раствор фильтровали, и неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (картридж C18 GOLD, содержащий 100 г силикагеля); фаза А = смесь воды и ацетонитрила в соотношении 90:10, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты, фаза В = смесь воды и ацетонитрила в соотношении 10:90, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент 20 минут от 0% фазы В до 40% фазы В; скорость потока = 60 мл/мин). Фракции, соответствующие промежуточному соединению объединяли и концентрировали. Полученный в результате остаток растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и трифторуксусной кислоте (20 мл) и перемешивали. Через 3 часа растворитель концентрировали, и остаток очищали методом обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (картридж C18 GOLD, содержащий 100 г силикагеля); фаза А = смесь воды и ацетонитрила в соотношении 90:10, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты, фаза В = смесь воды и ацетонитрила в соотношении 10:90,

содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент 20 минут от 0% фазы В до 40% фазы В; скорость потока = 60 мл/мин). Желательные фракции объединяли и концентрировали, и продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 0,26 ммоль, выход 26%) в виде бесцветного остатка. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,55-8,50 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,48 (br s, 2H), 7,10-7,04 (m, 1H), 4,31-4,19 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 2H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,31-2,18 (m, 8H), 2,15-2,09 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 461,3; время удерживания: 0,50 минут.

Стадия В. Получение соединения в примере 18 и примере 19

В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 18А (40 мг, 0,058 ммоль), изобутиральдегида (21 мг, 0,29 ммоль), АсОН (3,8 мг, 0,064 ммоль), сульфат магния (220 мг, 1,8 ммоль) и DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (36 мг, 0,17 ммоль), и реакционную смесь перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь фильтровали, отфильтрованный осадок промывали метанолом, и фильтрат концентрировали. Неочищенную изомерную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: XBridge C18, 200 мм \times 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая ацетат аммония; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при содержании 15% фазы В, переход от 15 до 70% фазы В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при содержании 100% фазы В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие соответствующие желательные продукты, объединяли и высушивали в процессе центробежного испарения.

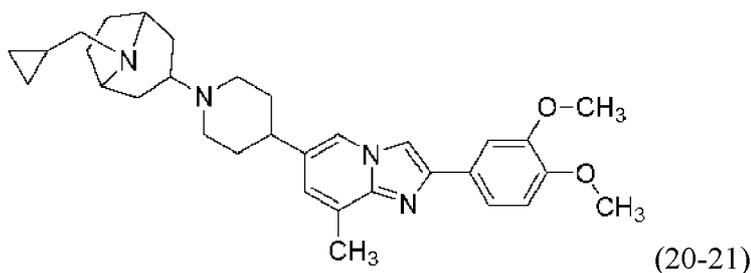
В примере 18 соединение (12 мг, 0,023 ммоль, выход 40%) было выделено как первый элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,31-2,12 (m, 4H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 4H), 1,75-1,50 (m, 9H), 0,91 (d, J = 6,4 Гц, 6H) (скрыты пять протонов). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97,7%; наблюдаемая масса: 516,90; время удерживания: 1,59 минут; (метод 2): чистота: 96,1%; наблюдаемая масса: 517,24; время удерживания: 1,09 минут.

В примере 19 соединение (3,6 мг, 0,0070 ммоль, выход 12%) было выделено как второй элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,22 (s, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H),

7,56-7,53 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,02 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 6H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 5H), 0,89 (d, J = 6,4 Гц, 6H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,9%; наблюдаемая масса: 517,01; время удерживания: 1,69 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 517,33; время удерживания: 1,1 минут.

Примеры 20 и 21

6-(1-(8-(циклопропилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-a]пиридин



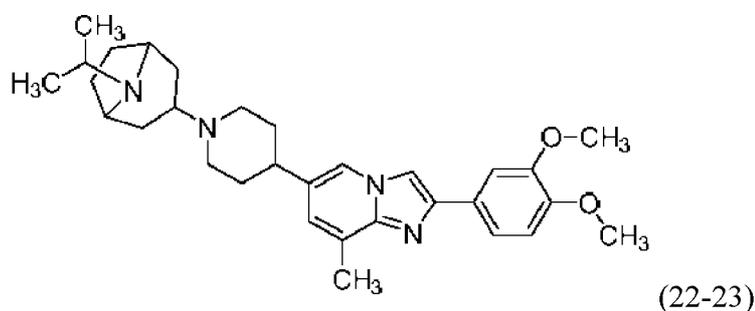
В примерах 20 и 21 соединения были синтезированы в соответствии с общими методами, описанными для синтеза соединений в примерах 18 и 19, с использованием промежуточного соединения 18А (40 мг, 0,058 ммоль) в качестве исходного материала, и замещением циклопропанкарбальдегида (20 мг, 0,29 ммоль) соответствующим образом. Неочищенную изомерную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая ацетат аммония; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при содержании 13% фазы В, переход от 13 до 53% фазы В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при содержании 100% фазы В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие соответствующие желательные продукты, объединяли и высушивали в процессе центробежного испарения.

В примере 20 соединение (7,5 мг, 0,015 ммоль, выход 26%) было выделено как первый элюируемый изомер. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,05 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 6,85 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 3H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,45 (br d, J = 8,9 Гц, 8H), 1,21-1,03 (m, 1H), 0,79-0,68 (m, 1H), 0,33 (br d, J = 7,0 Гц, 2H), 0,01 (br d, J = 4,3 Гц, 2H) (скрыты три протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 95,9%; наблюдаемая масса: 514,94; время удерживания: 1,52 минут; (метод 2): чистота: 96,2%; наблюдаемая масса: 514,33; время удерживания: 1,08 минут.

В примере 21 соединение (4,1 мг, 0,0080 ммоль, выход 14%) было выделено как второй элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,05 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,85 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 3H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,45 (br d, $J = 8,9$ Гц, 8H), 0,79-0,69 (m, 1H), 0,37-0,28 (m, 2H), 0,05-0,03 (m, 2H) (скрыты четыре протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 515,25; время удерживания: 1,74 минут; (метод 2): чистота: 96,1%; наблюдаемая масса: 515,41; время удерживания: 1,08 минут.

Примеры 22 и 23

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-a]пиридин



В примерах 22 и 23 соединения были синтезированы в соответствии с общими методами, описанными для синтеза соединений в примерах 18 и 19, с использованием промежуточного соединения 18А (40 мг, 0,058 ммоль) в качестве исходного материала и замещением пропан-2-она (17 мг, 0,29 ммоль) соответствующим образом. Неочищенную изомерную смесь очищали методом препаративной ЖХ-МС, используя следующие условия: колонка: XBridge C18, 200 мм \times 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая ацетат аммония; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при содержании 15% фазы В, переход от 15 до 60% фазы В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при содержании 100% фазы В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие соответствующие желательные продукты, объединяли и высушивали в процессе центробежного испарения.

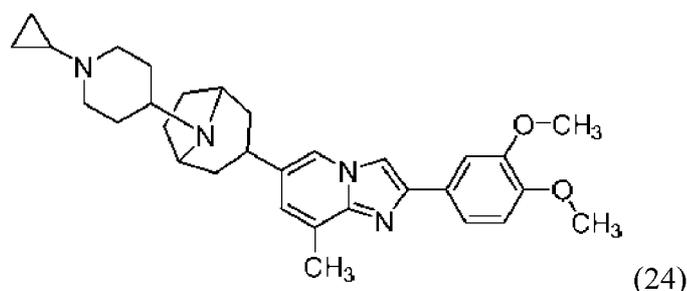
В примере 22 соединение (5,3 мг, 0,011 ммоль, выход 19%) было выделено как первый элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,23 (s, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,02 (br d, $J = 1,2$ Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 4H), 1,73-1,53 (m, 6H), 1,52-1,45 (m, 2H),

1,05 (br d, $J = 5,8$ Гц, 6H) (скрыты три протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 503,18; время удерживания: 1,39 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 503,21; время удерживания: 1,00 минут.

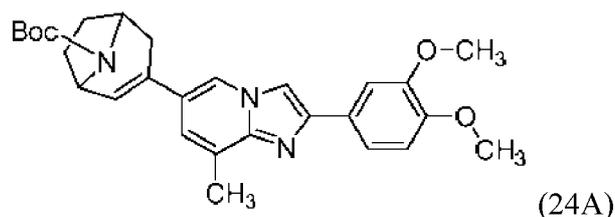
В примере 23 соединение (2,6 мг, 0,0052 ммоль, выход 9,0%) было выделено как второй элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,22 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,35-3,24 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 1,92 (br s, 13H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,04 (br d, $J = 5,8$ Гц, 6H) (скрыты пять протонов). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97%; наблюдаемая масса: 502,90; время удерживания: 1,65 минут; (метод 2): чистота: 98,6%; наблюдаемая масса: 503,16; время удерживания: 1,07 минут.

Пример 24

6-(8-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (изомерная смесь)



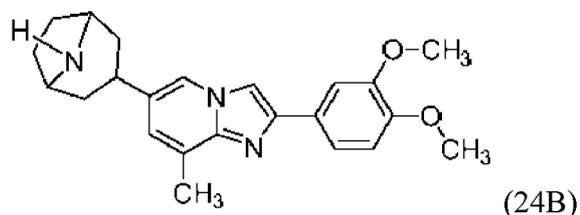
Стадия А. Промежуточное соединение 24А. Получение трет-бутил 3-(2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата



В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 1А (260 мг, 0,75 ммоль), трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат (250 мг, 0,75 ммоль), XPhos-Pd-G3, 95% (63 мг, 0,075 ммоль), 1,4-диоксан (15 мл), а затем трехосновный фосфат калия (550 мг, 2,6 ммоль), растворенный в воде (3 мл). Сосуд продували азотом и закрывали крышкой, и реакционную смесь перемешивали при температуре 85°C. Через 18 часов реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и

концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 120 г силикагеля; фаза А = гексан, фаза В = этилацетат; градиент 30 минут от 0% фазы В до 100% фазы В; скорость потока = 80 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 0,56 ммоль, выход 75%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,27 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,65-6,57 (m, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,16-3,03 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,38-2,22 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,49 (s, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 476,4; время удерживания: 0,88 минут.

Стадия В. Промежуточное соединение 24В. Получение гидрохлорида 6-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридина



В грушевидную колбу объемом 100 мл помещали промежуточное соединение 24А (270 мг, 0,57 ммоль) и MeOH (30 мл). Сосуд дегазировали и продували азотом, затем Pd-C (10% палладия на углеводе) (60 мг, 0,057 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении. Через 18 часов катализатор отфильтровывали, и в фильтрат добавляли раствор 4 М HCl в диоксане (30 мл). После перемешивания в течение 30 минут, растворитель концентрировали, остаток испаряли совместно с толуолом (2 раза), и продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 0,56 ммоль, выход 98%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,83-8,59 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,25-4,14 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,58 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 3H), 2,25 (br s, 4H), 2,16-2,08 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 378,3; время удерживания: 0,58 минут.

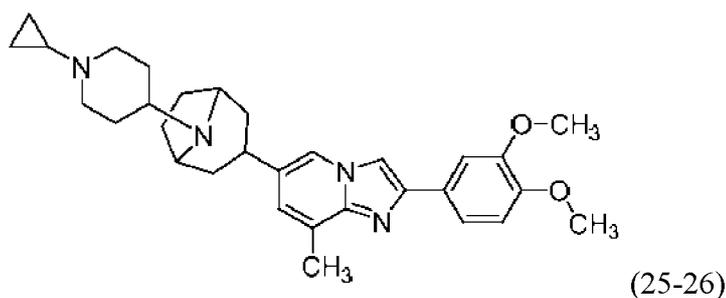
Стадия С. Получение соединения в примере 24

В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 24В (70 мг, 0,16 ммоль), 1-циклопропилпиперидин-4-он (110 мг, 0,79 ммоль), AcOH (10 мг, 0,17 ммоль), сульфат магния (220 мг, 1,8 ммоль) и DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем триацетоксиборогидрид натрия (99 мг, 0,47 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь фильтровали,

разделяли в растворе 10% NaOH (20 мл) и экстрагировали раствором 10% изопропанола в хлороформе (2 × 10 мл). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, 0,11 ммоль, выход 69%). ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,01-7,94 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 2H), 6,83-6,75 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,82-2,66 (m, 3H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,58 (br s, 9H), 1,50-1,30 (m, 4H), 1,29-1,20 (m, 1H), 1,15-1,01 (m, 2H), 0,23-0,14 (m, 2H), 0,10-0,02 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,9%; наблюдаемая масса: 501,17; время удерживания: 1,52 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 500,96; время удерживания: 1,16 минут.

Примеры 25 и 26

6-(8-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин



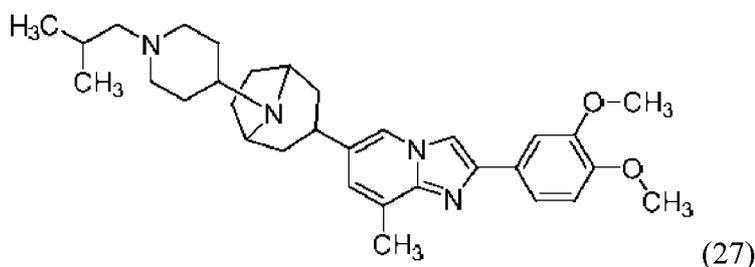
Индивидуальные изомеры в примере 25 и примере 26 были получены в результате разделения изомерной смеси, полученной в примере 24 (21 мг, 0,041 ммоль), в следующих условиях: хроматограф: препаративный хроматограф СФХ Waters 100; колонка: Chiral OD, 30 × 250 мм × 5 мкм; подвижная фаза: смесь 75% CO₂ и 25% изопропанола, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; впрыскиваемый объем: 600 мкл, раствор 21 мг в 3 мл MeOH.

В примере 25 соединение (5,6 мг, 0,011, 27%) было выделено как первый элюируемый изомер. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,95 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,76 (br s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,36-3,19 (m, 1H), 2,76-2,62 (m, 3H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 6H), 1,51-1,42 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 3H), 1,07-0,95 (m, 2H), 0,17-0,11 (m, 2H), 0,07-0,00 (m, 2H) (скрыты пять протонов). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 99,3%; наблюдаемая масса: 501,21; время удерживания: 1,46 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 500,98; время удерживания: 1,01 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 4): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 2,2 минут.

В примере 26 соединение (4,1 мг, 0,0082 ммоль, выход 20%) было выделено как второй элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,42-8,35 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,13-3,01 (m, 1H), 3,00-2,89 (m, 2H), 2,51 (dd, $J = 3,8, 1,9$ Гц, 6H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,24-2,13 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 5H), 1,62-1,49 (m, 4H), 1,46-1,33 (m, 2H), 0,43-0,38 (m, 2H), 0,32-0,28 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 500,93; время удерживания: 1,46 минут; (метод 2): чистота: 98,6%; наблюдаемая масса: 500,96; время удерживания: 0,99 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 4): хиральная чистота $> 95\%$, время удерживания: 4,2 минут.

Пример 27

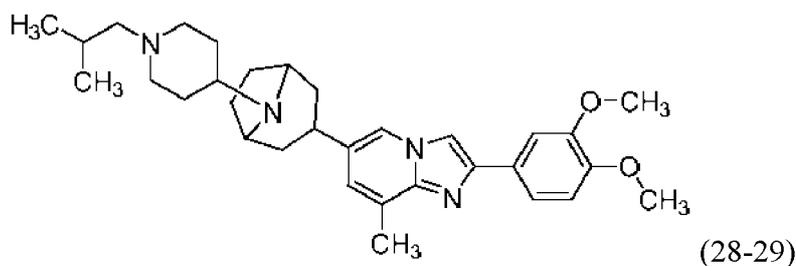
2-(3,4-диметоксифенил)-6-(8-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (изомерная смесь)



В примере 27 соединение было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза соединения в примере 24 (стадия С), с использованием промежуточного соединения 24С (70 мг, 0,16 ммоль) в качестве исходного материала и замещением 1-изобутилпиперидин-4-она (120 мг, 0,77 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (76 мг, 0,15 ммоль, выход 94%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,23 (s, 2H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 6H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,49-1,30 (m, 3H), 0,88-0,85 (m, 6H) (скрыты четыре протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97,9%; наблюдаемая масса: 516,97; время удерживания: 1,59 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 516,96; время удерживания: 1,1 минут.

Примеры 28 и 29

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(8-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин



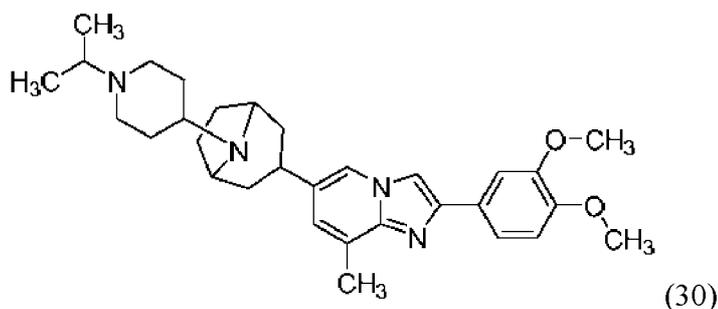
Индивидуальные изомеры в примере 28 и примере 29 были получены в результате разделения изомерной смеси, полученной в примере 27 (50 мг, 0,097 ммоль), в следующих условиях: хроматограф: хроматограф СФХ Berger; колонка: OD 30 × 250 мм ID, 5 мкм; температура: 40°C; скорость потока: 85,0 мл/мин; подвижная фаза: смесь 75% CO₂ и 25% этанола, содержащая 0,1% диэтиламина; длина волны детектора: 220 нм; впрыскиваемый объем: 500 мкл; приготовление образца: 50 мг образца растворяли в 3 мл MeOH.

В примере 28 соединение (22 мг, 0,043 ммоль, выход 44%) было выделено как первый элюируемый изомер. ЯМР ¹H (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,12-8,07 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,05-2,89 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,11 (s, 2H), 2,05-1,89 (m, 4H), 1,86-1,76 (m, 3H), 1,68-1,47 (m, 4H), 1,29 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,7 Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 3): чистота: 96,9%; наблюдаемая масса: 517,55; время удерживания: 2,27 минут; (метод 4): чистота: 98,0%; наблюдаемая масса: 517,20; время удерживания: 1,25 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 5): хиральная чистота > 99%, время удерживания: 11,58 минут.

В примере 29 соединение (12 мг, 0,010 ммоль, выход 23%) было выделено как второй элюируемый изомер. ЯМР ¹H (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,42-8,37 (m, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,17-3,05 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,54-2,44 (m, 4H), 2,39-2,35 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 6H), 1,78-1,64 (m, 5H), 0,98-0,97 (m, 3H), 0,97-0,95 (m, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 3): чистота: 98,5%; наблюдаемая масса: 517,50; время удерживания: 2,28 минут; (метод 4): чистота: 96,1%; наблюдаемая масса: 517,20; время удерживания: 1,18 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 5): хиральная чистота > 99%, время удерживания: 19,81 минут.

Пример 30

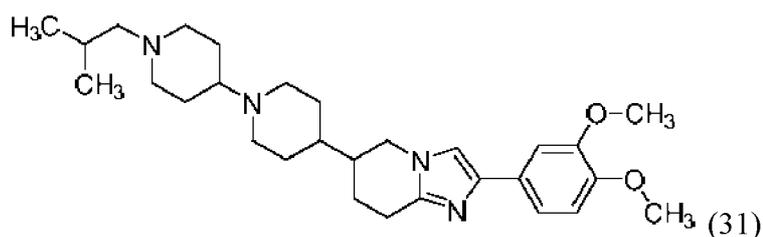
2-(3,4-диметоксифенил)-6-(8-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-метилимидазо[1,2-a]пиридин (изомерная смесь)



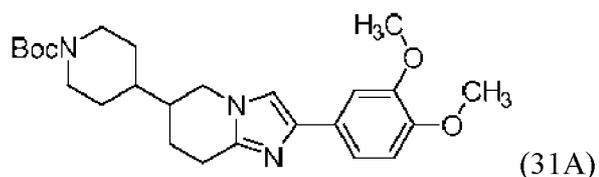
В примере 30 соединение было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза соединения в примере 24 (стадия С), с использованием промежуточного соединения 24С (70 мг, 0,16 ммоль) в качестве исходного материала и замещением 1-изопропилпиперидин-4-она (110 мг, 0,78 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 0,088 ммоль, выход 55%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,23-8,18 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,62-3,40 (m, 1H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,91-1,70 (m, 8H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 2H), 0,99 (s, 6H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 502,90; время удерживания: 1,41 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 502,96; время удерживания: 1,08 минут.

Пример 31

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (рацемическая смесь)



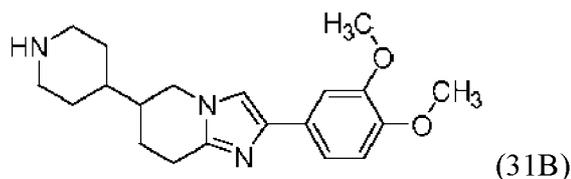
Стадия А. Промежуточное соединение 31А. Получение трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата



В грушевидную колбу объемом 100 мл помещали промежуточное соединение 10В (2,5 г, 5,7 ммоль), и MeOH (350 мл). Сосуд дегазировали и продували азотом, затем

добавляли Pd-C (10% палладия на углеводе) (1,2 г, 0,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении. После перемешивания в течение 96 часов катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 120 г силикагеля; фаза А = дихлорметан, В = метанол; градиент 30 минут от 0% фазы В до 10% фазы В; скорость потока = 80 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 4,8 ммоль, выход 84%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 7,34 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 4,20-4,13 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 3H), 2,24-2,15 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,71-1,54 (m, 2H), 1,49-1,46 (m, 9H), 1,34-1,24 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 442,5; время удерживания: 0,78 минут.

Стадия В. Промежуточное соединение 31В. Получение гидрохлорида 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридина



В грушевидную колбу объемом 200 мл помещали промежуточное соединение 31А (2,1 г, 4,8 ммоль), THF (10 мл) и раствор 4 М HCl в диоксане (20 мл). После перемешивания в течение 18 часов растворитель концентрировали и остаток испаряли совместно с толуолом. Продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 4,8 ммоль, выход 100%) в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 7,70 (s, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,63-3,58 (m, 4H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,25-3,22 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,19-2,04 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 342,4; время удерживания: 0,50 минут.

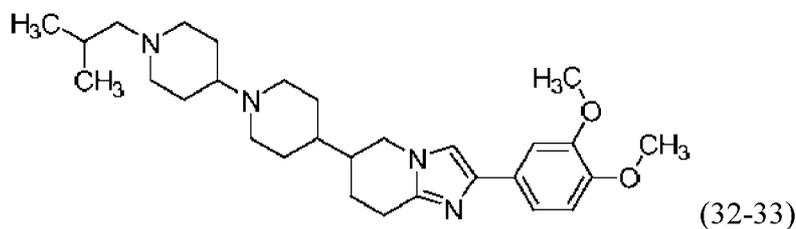
Стадия С. Получение соединения в примере 31

В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 31В (120 мг, 0,27 ммоль), 1-изобутилпиперидин-4-он (220 мг, 1,4 ммоль), AcOH (0,017 мл, 0,3 ммоль), сульфат магния (490 мг, 4,1 ммоль) и DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (170 мг, 0,81 ммоль) и реакционную смесь перемешивали. Через 24 часа реакционную смесь фильтровали и

отфильтрованный осадок промывали раствором 10% изопропанола в хлороформе (20 мл). Фильтрат промывали, используя водный раствор 10% NaOH (10 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (69 мг, 0,14 ммоль, выход 52%). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 96,8%; наблюдаемая масса: 481,23; время удерживания: 1,38 минут; (метод 2): чистота: 97,6%; наблюдаемая масса: 481,22; время удерживания: 0,91 минут.

Примеры 32 и 33

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин



Индивидуальные энантиомеры в примере 32 и примере 33 были получены в результате разделения рацемической смеси, полученной в примере 31 (68 мг, 0,14 ммоль), в следующих условиях: хроматограф: препаративный хроматограф СФХ Waters 100; колонка: Chiral OD, 30 × 250 мм × 5 мкм; подвижная фаза: смесь 55% CO₂ и 45% метанола, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; впрыскиваемый объем: 1000 мкл, 68 мг растворяли в 3 мл MeOH.

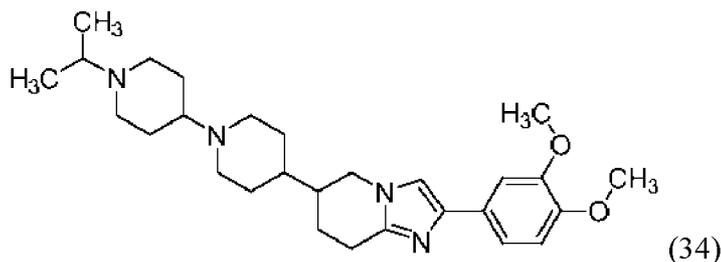
В примере 32 соединение (21 мг, 0,044 ммоль, выход 31%) было выделено как первый элюируемый энантиомер. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,58-7,48 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,00-2,89 (m, 9H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,05 (br s, 4H), 1,89 (br s, 5H), 1,68-1,45 (m, 5H), 0,93-0,89 (m, 6H) (скрыты три протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,2%; наблюдаемая масса: 481,18; время удерживания: 1,38 минут; (метод 2): чистота: 97,1%; наблюдаемая масса: 480,98; время удерживания: 1,05 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 1): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 1,89 минут.

В примере 33 соединение (11 мг, 0,023 ммоль, выход 16%) было выделено как второй элюируемый энантиомер. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,35 (s, 1H), 7,30 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,91-2,83 (m, 3H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H),

2,28-2,18 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 3H), 1,92-1,81 (m, 3H), 1,79-1,68 (m, 5H), 1,59-1,43 (m, 3H), 1,38-1,24 (m, 3H), 0,85 (d, J = 6,4 Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 481,17; время удерживания: 1,38 минут; (метод 2): чистота: 97,2%; наблюдаемая масса: 481,01; время удерживания: 1,05 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 1): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 5,19 минут.

Пример 34

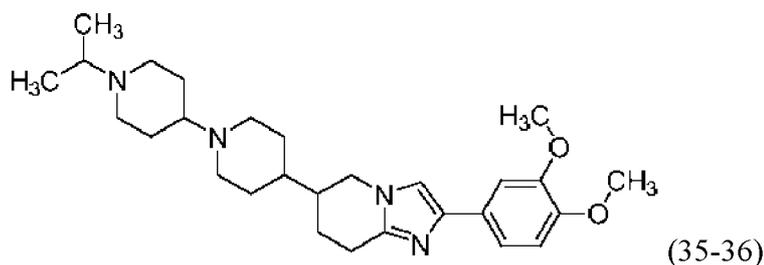
2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (рацемическая смесь)



В примере 34 соединение было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза соединения в примере 31 (стадия С), с использованием промежуточного соединения 31В (120 мг, 0,27 ммоль) в качестве исходного материала и замещением 1-изопропилпиперидин-4-она (190 мг, 1,3 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 0,15 ммоль, выход 56%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,34 (s, 1H), 7,30 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,70-3,59 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,73-2,61 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 1H), 2,08 (br s, 5H), 1,80-1,64 (m, 5H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,45-1,34 (m, 2H), 1,32-1,18 (m, 3H), 0,96 (d, J = 6,7 Гц, 6H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 90,7%; наблюдаемая масса: 467,13; время удерживания: 1,2 минут; (метод 2): чистота: 95,1%; наблюдаемая масса: 467,65; время удерживания: 0,64 минут.

Примеры 35 и 36

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин



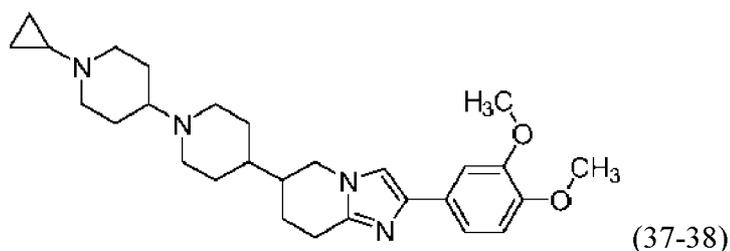
Индивидуальные энантимеры в примере 35 и примере 36 были получены в результате разделения рацемической смеси, полученной в примере 34 (26 мг, 0,056 ммоль), в следующих условиях: хроматограф: препаративный хроматограф СФХ Waters 100; колонка: Chiral OD, 30 × 250 мм × 5 мкм; подвижная фаза: смесь 55% CO₂ и 45% метанола, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; впрыскиваемый объем: 1000 мкл 26 мг растворяли в 3 мл MeOH.

В примере 35 соединение (6,4 мг, 0,014 ммоль, выход 25%) было выделено как первый элюируемый энантиомер. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,32 (s, 1H), 7,29 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 3H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,21-1,98 (m, 6H), 1,79-1,70 (m, 4H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H), 1,45-1,34 (m, 2H), 1,33-1,19 (m, 3H), 0,95 (d, J = 6,5 Гц, 6H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97,7%; наблюдаемая масса: 467,21; время удерживания: 1,25 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 467,19; время удерживания: 0,97 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 1): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 1,85 минут.

В примере 36 соединение (7,4 мг, 0,016 ммоль, выход 29%) было выделено как второй элюируемый энантиомер. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,34 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,71-3,61 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 4H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,29-2,08 (m, 6H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,83-1,65 (m, 5H), 1,57-1,39 (m, 3H), 1,36-1,21 (m, 3H), 1,01-0,98 (m, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 467,21; время удерживания: 1,25 минут; (метод 2): чистота: 98,4%; наблюдаемая масса: 467,19; время удерживания: 0,97 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 1): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 3,68 минут.

Примеры 37 и 38

6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин



Рацемическая смесь была получена в соответствии с общими методами, описанными для синтеза соединения в примере 31 (стадия С), с использованием промежуточного соединения 31В (300 мг, 0,62 ммоль) в качестве исходного материала и

замещением 1-циклопропилпиперидин-4-она (430 мг, 3,1 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением рацемической смеси (65 мг, 0,14 ммоль, выход 23%).

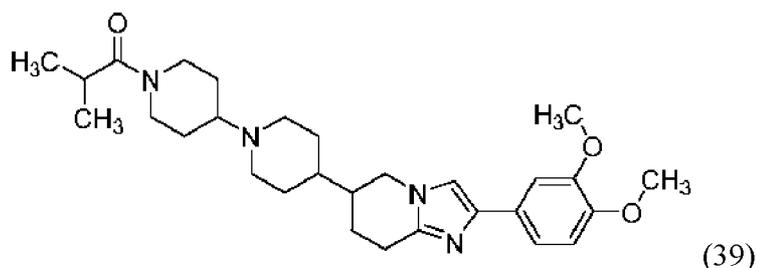
Индивидуальные энантиомеры в примере 37 и примере 38 были получены в результате разделения рацемической смеси (65 мг, 0,14 ммоль) в следующих условиях: хроматограф: препаративный хроматограф СФХ Waters 100; колонка: Chiral AD, 30 × 250 мм × 5 мкм; подвижная фаза: смесь 60% CO₂ и 40% метанола, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; впрыскиваемый объем: 1200 мкл, 65 мг растворяли в 3 мл MeOH.

В примере 37 соединение (25 мг, 0,054 ммоль, выход 39%) было выделено как первый элюируемый энантиомер. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,08 (s, 1H), 7,04 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 3H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,57-1,42 (m, 5H), 1,34-1,23 (m, 2H), 1,19-0,96 (m, 6H), 0,17-0,11 (m, 2H), 0,05-0,03 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 465,28; время удерживания: 1,37 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 465,28; время удерживания: 0,95 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 2): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 3,60 минут.

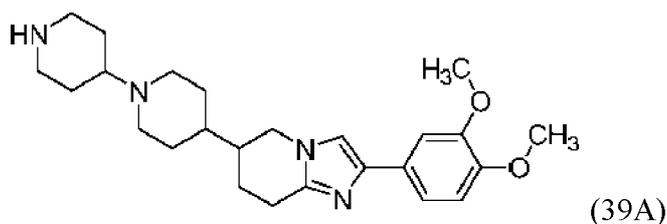
В примере 38 соединение (23 мг, 0,043 ммоль, выход 31%) было выделено как второй элюируемый энантиомер. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,08 (s, 1H), 7,04 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,43-3,34 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 4H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,57-1,42 (m, 5H), 1,34-1,24 (m, 2H), 1,18-0,98 (m, 5H), 0,17-0,11 (m, 2H), 0,04-0,02 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 465,29; время удерживания: 1,37 минут; (метод 2): чистота: 87,7%; наблюдаемая масса: 465,29; время удерживания: 0,95 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 2): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 5,58 минут.

Пример 39

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиперидин-6-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-метилпропан-1-он (рацемическая смесь)



Стадия А. Промежуточное соединение 39А. Получение дигидрохлорида 6-([1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридина



В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 31В (600 мг, 1,6 ммоль), трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (950 мг, 4,8 ммоль), АсОН (0,10 мл, 1,7 ммоль), сульфат магния (2900 мг, 24 ммоль) и DMF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1000 мг, 4,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали. Через 24 часа реакционную смесь фильтровали и отфильтрованный осадок промывали раствором 10% метанола в дихлорметане (20 мл). Фильтрат концентрировали, и неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (картридж C18 GOLD, содержащий 100 г силикагеля); фаза А = смесь воды и ацетонитрила в соотношении 90:10, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты, В = смесь воды и ацетонитрила в соотношении 10:90, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент 20 минут от 0% фазы В до 100% фазы В; скорость потока = 60 мл/мин). Чистые фракции объединяли и концентрировали. Полученный в результате остаток растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и растворе 4 М HCl в диоксане (20 мл) и перемешивали. Через 3 часа растворитель концентрировали, остаток испаряли совместно с толуолом, и продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (790 мг, 1,6 ммоль, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 425,4; время удерживания: 0,48 минут.

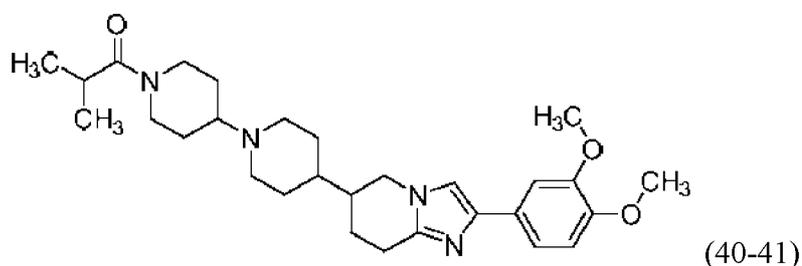
Стадия В. Получение соединения в примере 39

В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 39А (200 мг, 0,22 ммоль), изомасляную кислоту (39 мг, 0,44 ммоль), ТЕА (0,062 мл, 0,44 ммоль), НОВt (85 мг, 0,44 ммоль) и DMF (2 мл). В эту смесь добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC) (85 мг, 0,44 ммоль), сосуд закрывали крышкой, и

реакционную смесь перемешивали. Через 18 часов неочищенная реакционная смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 2) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 0,061 ммоль, выход 28%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,93 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,11 (br d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 3H), 3,83-3,80 (m, 3H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,20-2,86 (m, 6H), 2,14-2,02 (m, 4H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,74-1,38 (m, 7H), 1,04-0,99 (m, 6H) (скрыты два протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,6%; наблюдаемая масса: 495,19; время удерживания: 1,25 минут; (метод 2): чистота: 98,8%; наблюдаемая масса: 495,16; время удерживания: 1,05 минут.

Примеры 40 и 41

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиридин]-1'-ил)-2-метилпропан-1-он



Индивидуальные энантиомеры в примере 40 и примере 41 были получены в результате разделения рацемической смеси, полученной в примере 39 (14 мг, 0,028 ммоль), в следующих условиях: хроматограф: препаративный хроматограф СФХ Waters 100; колонка: Chiral OD, 30 × 250 мм × 5 мкм; подвижная фаза: смесь 55% CO_2 и 45% смеси метанола и ацетонитрила в соотношении 50:50; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; впрыскиваемый объем: 2000 мкл, 14 мг растворяли в 3 мл MeOH .

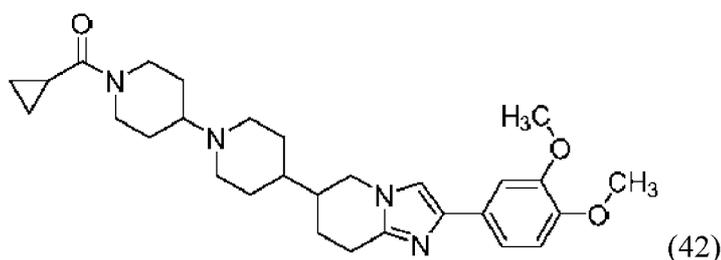
В примере 40 соединение (3,7 мг, 0,0075 ммоль, выход 27%) было выделено как первый элюируемый энантиомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,34 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,04-2,90 (m, 3H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 4H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,39-1,17 (m, 6H), 0,99 (br s, 6H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 95,3%; наблюдаемая масса: 495,15; время удерживания: 1,28 минут; (метод 2): чистота: 97,2%; наблюдаемая масса: 495,13; время удерживания: 1,06 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 1): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 1,25 минут.

В примере 41 соединение (3,8 мг, 0,0077 ммоль, выход 28%) было выделено как второй элюируемый энантиомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,36-7,33 (m, 1H), 7,32-

7,29 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 4H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,50-2,43 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 4H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,36-1,14 (m, 6H), 0,99 (br t, J = 7,2 Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 96%; наблюдаемая масса: 495,16; время удерживания: 1,28 минут; (метод 2): чистота: 96,7%; наблюдаемая масса: 495,12; время удерживания: 1,06 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 1): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 3,40 минут.

Пример 42

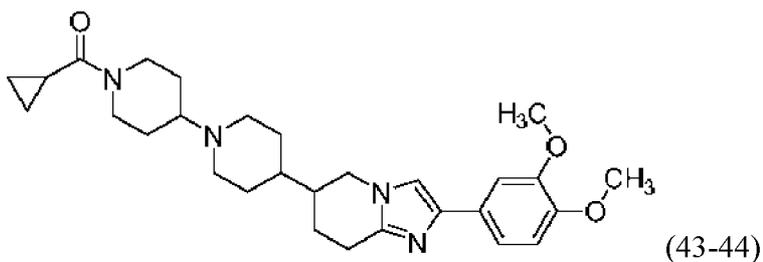
Циклопропил(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиридин]-1'-ил)метанон (рацемическая смесь)



В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 39А (200 мг, 0,22 ммоль), ТЕА (0,34 мл, 2,4 ммоль), DMAP (98 мг, 0,80 ммоль) и DCM (2 мл). В эту смесь добавляли циклопропанкарбонилхлорид (0,073 мл, 0,80 ммоль), сосуд закрывали крышкой, и реакционную смесь перемешивали. Через 2 часа растворитель концентрировали и неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (59 мг, 0,12 ммоль, выход 55%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,34-7,32 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,09-2,94 (m, 3H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,91-1,66 (m, 6H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,44-1,19 (m, 6H), 0,69 (br d, J = 7,3 Гц, 4H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 493,08; время удерживания: 1,14 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 493,28; время удерживания: 1,02 минут.

Примеры 43 и 44

Циклопропил(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиридин]-1'-ил)метанон



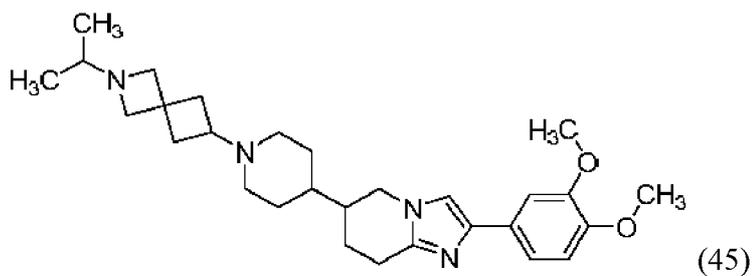
Индивидуальные энантиомеры в примере 43 и примере 44 были получены в результате разделения рацемической смеси, полученной в примере 42 (59 мг, 0,12 ммоль), в следующих условиях: хроматограф: препаративный хроматограф СФХ Waters 100; колонка: Chiral OD, 30 × 250 мм × 5 мкм; подвижная фаза: смесь 75% CO₂ и 25% смеси изопропанола и ацетонитрила в соотношении 50:50, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; впрыскиваемый объем: 1000 мкл, 59 мг растворяли в 3 мл MeOH.

В примере 43 соединение (21 мг, 0,043 ммоль, выход 36%) было выделено как первый элюируемый энантиомер. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,34 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (br d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,91 (br d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 3H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,11 (br d, J = 2,7 Гц, 3H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,84-1,62 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,19 (br s, 3H), 0,70 (br d, J = 6,7 Гц, 4H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 95,4%; наблюдаемая масса: 493,14; время удерживания: 1,24 минут; (метод 2): чистота: 97,3%; наблюдаемая масса: 493,13; время удерживания: 1,03 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 3): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 5,99 минут.

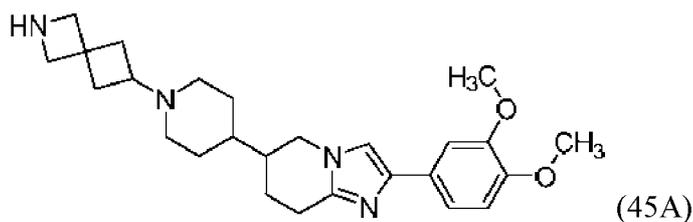
В примере 44 соединение (22 мг, 0,0045 ммоль, выход 38%) было выделено как второй элюируемый энантиомер. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,34 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (br d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,47-3,36 (m, 1H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,16 (s, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,86-1,66 (m, 4H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,27 (br s, 2H), 1,22-1,10 (m, 3H), 0,73-0,68 (m, 4H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 493,34; время удерживания: 1,24 минут; (метод 2): чистота: 95,9%; наблюдаемая масса: 493,13; время удерживания: 1,04 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 3): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 7,30 минут.

Пример 45

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(2-изопропил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин (рацемическая смесь)



Стадия А. Промежуточное соединение 45А. Получение бис(2,2,2-трифторацетата) 6-(1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридина



В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали промежуточное соединение 31А (1,0 г, 2,7 ммоль), трет-бутил 6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,7 г, 7,9 ммоль), АсОН (0,17 мл, 2,9 ммоль), сульфат магния (4,8 г, 40 ммоль) и DMF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,7 г, 7,9 ммоль), и реакционную смесь перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь фильтровали, отфильтрованный осадок промывали смесью дихлорметана и метанола, и фильтрат концентрировали. Оставшийся неочищенный диметилформамидный раствор очищали методом обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (картридж C18 GOLD, содержащий 275 г силикагеля; фаза А = смесь воды и ацетонитрила в соотношении 90:10, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты, В = смесь воды и ацетонитрила в соотношении 10:90, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент 20 минут от 10% фазы В до 100% фазы В; скорость потока = 125 мл/мин). Чистые фракции объединяли и концентрировали. Полученный в результате остаток растворяли в дихлорметане (20 мл) и TFA (20 мл). После перемешивания в течение 2 часов растворитель концентрировали в условиях пониженного давления и температуры 35°C, остаток испаряли совместно с толуолом, и продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 2,0 ммоль, выход 74%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 7,69-7,66 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,11-7,07 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,67-3,54 (m, 3H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 3H), 2,70-2,61 (m, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 3H), 1,85-1,66

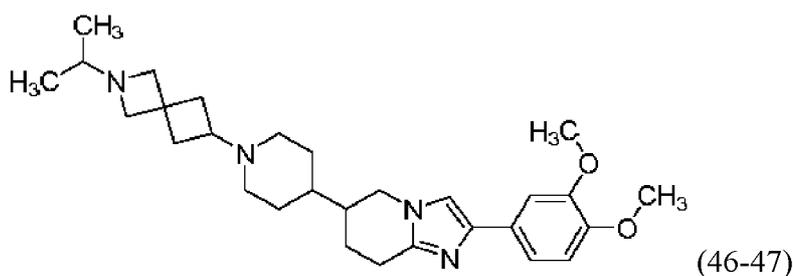
(m, 4H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 437,5; время удерживания: 0,58 минут.

Стадия В. Получение соединения в примере 45

В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 45А (320 мг, 0,48 ммоль), ацетон (140 мг, 2,4 ммоль), АсОН (0,030 мл, 0,53 ммоль), сульфат магния (870 мг, 7,2 ммоль) и DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем триацетоксиборогидрид натрия (310 мг, 1,5 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь фильтровали, отфильтрованный осадок промывали раствором 10% метанола в дихлорметане, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 0,21 ммоль, выход 44%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,33 (s, 1H), 7,29 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,33-3,15 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 3H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 3H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,30-1,17 (m, 3H), 0,87 (d, J = 6,1 Гц, 6H) (скрыты четыре протона). Метод аналитической ЖХ-МС: (метод 1): чистота: 95,4%; наблюдаемая масса: 479,26; время удерживания: 1,2 минут; (метод 2): чистота: 97,5%; наблюдаемая масса: 478,90; время удерживания: 0,98 минут.

Примеры 46 и 47

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(2-изопропил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин



Индивидуальные энантиомеры в примере 46 и примере 47 были получены в результате разделения рацемической смеси, полученной в примере 45 (130 мг, 0,27 ммоль), в следующих условиях: хроматограф: препаративный хроматограф СФХ Waters 100; колонка: Chiral OD, 30 × 250 мм × 5 мкм; подвижная фаза: смесь 55% CO₂ и 45% метанола, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; впрыскиваемый объем: 300 мкл 130 мг растворяли в 3 мл MeOH.

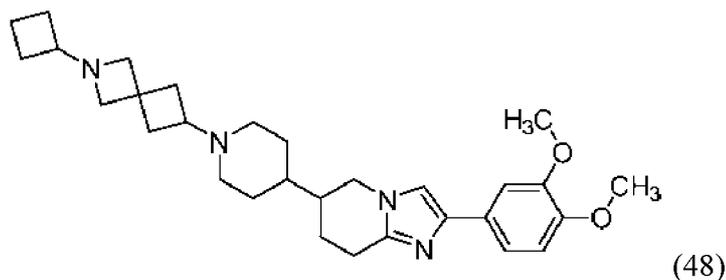
В примере 46 соединение (59 мг, 0,12 ммоль, выход 44%) было выделено как первый элюируемый энантиомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,38-8,22 (m, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 1H), 7,08 (br d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 4,15-4,04 (m,

2H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,74-3,63 (m, 2H), 3,44-3,30 (m, 1H), 3,25-3,07 (m, 1H), 3,02-2,88 (m, 4H), 2,79-2,61 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,15-1,88 (m, 3H), 1,76-1,55 (m, 2H), 1,55-1,34 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 1H), 1,09 (br d, J = 6,3 Гц, 6H) (скрыты два протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 479,26; время удерживания: 1,29 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 478,94; время удерживания: 0,94 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 1): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 1,41 минут.

В примере 47 соединение (22 мг, 0,046 ммоль, выход 17%) было выделено как второй элюируемый энантиомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,34-7,32 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,35-3,17 (m, 2H), 2,89-2,76 (m, 3H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 3H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,31-1,16 (m, 3H), 0,87 (br d, J = 6,2 Гц, 6H) (скрыты три протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 479,26; время удерживания: 1,29 (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 479,26; время удерживания: 0,94 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 1): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 4,05 минут.

Пример 48

6-(1-(2-циклобутил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (рацемическая смесь)

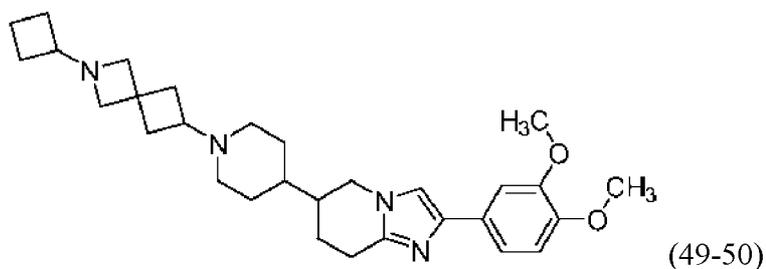


В примере 48 было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза соединения в примере 45 (стадия В), с использованием промежуточного соединения 45А (320 мг, 0,48 ммоль) в качестве исходного материала и замещением циклобутанон (170 мг, 2,4 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 0,35 ммоль, выход 73%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,37-7,32 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 4,15-4,02 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,48-3,43 (m, 3H), 3,06-2,93 (m, 3H), 2,88-2,76 (m, 3H), 2,72-2,61 (m, 3H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,17-1,92 (m, 6H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,77-1,72 (m,

2H), 1,70-1,47 (m, 5H), 1,30-1,15 (m, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 93,6%; наблюдаемая масса: 491,22; время удерживания: 1,19 минут; (метод 2): чистота: 96,3%; наблюдаемая масса: 491,26; время удерживания: 1,04 минут.

Примеры 49 и 50

6-(1-(2-циклобутил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин



Индивидуальные энантиомеры в примере 49 и примере 50 были получены в результате разделения рацемической смеси, полученной в примере 48 (77 мг, 0,16 ммоль), в следующих условиях: хроматограф: препаративный хроматограф СФХ Waters 100; колонка: Chiral OD, 30 × 250 мм × 5 мкм; подвижная фаза: смесь 55% CO₂ и 45% метанола, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; впрыскиваемый объем: 300 мкл 77 мг растворяли в 3 мл MeOH.

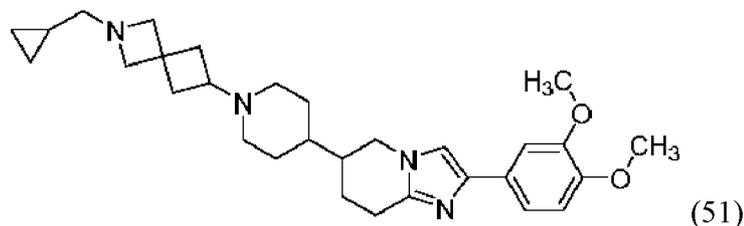
В примере 49 соединение (13 мг, 0,026 ммоль, выход 16%) было выделено как первый элюируемый энантиомер. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,34-7,31 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,11 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 2H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 4H), 1,77-1,47 (m, 11H), 1,30-1,15 (m, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,5%; наблюдаемая масса: 491,19; время удерживания: 1,31 минут; (метод 2): чистота: 95,8%; наблюдаемая масса: 491,21; время удерживания: 0,99 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 1): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 1,80 минут.

В примере 50 соединение (11 мг, 0,022 ммоль, выход 14%) было выделено как второй элюируемый энантиомер. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,33-7,31 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 2H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,16-2,09 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 4H), 1,78-1,47 (m, 11H), 1,30-1,15 (m, 3H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 491,10; время удерживания: 1,32 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 491,19; время удерживания: 0,98 минут.

Хиральный аналитический метод (метод СФХ 1): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 5,30 минут.

Пример 51

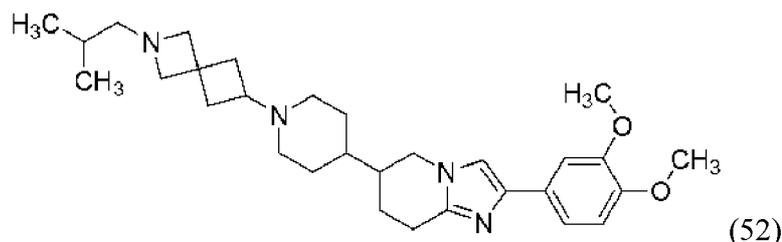
6-(1-(2-(циклопропилметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (рацемическая смесь)



В примере 51 соединение было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза соединения в примере 45 (стадия В), с использованием промежуточного соединения 45А (320 мг, 0,48 ммоль) в качестве исходного материала и замещением циклопропанкарбальдегида (170 мг, 2,4 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 0,39 ммоль, выход 81%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,27-7,25 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 3H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 2H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 3H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,24-1,10 (m, 3H), 0,68-0,59 (m, 1H), 0,33-0,29 (m, 2H), 0,01 (br d, $J = 4,6$ Гц, 2H) (скрыты два протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 96,3%; наблюдаемая масса: 491,20; время удерживания: 1,2 минут; (метод 2): чистота: 97,3%; наблюдаемая масса: 491,19; время удерживания: 0,98 минут.

Пример 52

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(2-изобутил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (рацемическая смесь)

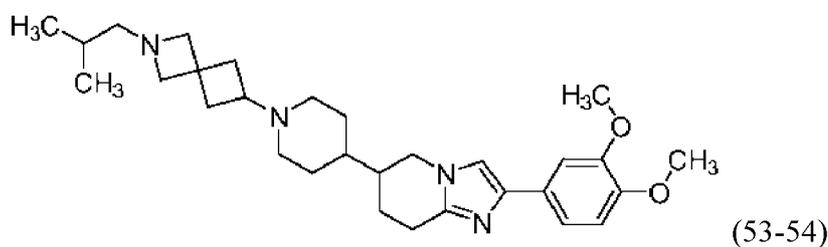


В примере 52 соединение было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза соединения в примере 45 (стадия В), с использованием промежуточного соединения 45А (320 мг, 0,48 ммоль) в качестве исходного материала и замещением изобутиральдегида (170 мг, 2,4 ммоль) соответствующим образом.

Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 0,39 ммоль, выход 81%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,33 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,31-3,15 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 3H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 3H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,32-1,16 (m, 3H), 0,82 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H) (скрыты три протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97,6%; наблюдаемая масса: 493,20; время удерживания: 1,24 минут; (метод 2): чистота: 97,5%; наблюдаемая масса: 493,22; время удерживания: 0,99 минут.

Примеры 53 и 54

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(2-изобутил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин



Индивидуальные энантимеры в примере 53 и примере 54 были получены в результате разделения рацемической смеси, полученной в примере 52 (94 мг, 0,19 ммоль), в следующих условиях: хроматограф: препаративный хроматограф СФХ Waters 100; колонка: Chiral OD, 30 × 250 мм × 5 мкм; подвижная фаза: смесь 55% CO_2 и 45% метанола, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; впрыскиваемый объем: 600 мкл 94 мг растворяли в 3 мл MeOH .

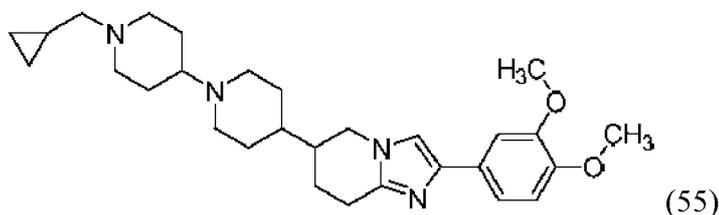
В примере 53 соединение (17 мг, 0,035 ммоль, выход 18%) было выделено как первый элюируемый энантиомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,32 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 4H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 3H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,30-1,15 (m, 3H), 0,80 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97,8%; наблюдаемая масса: 493,21; время удерживания: 1,29 минут; (метод 2): чистота: 97,6%; наблюдаемая масса: 493,23; время удерживания: 0,98 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 1): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 1,45 минут.

В примере 54 соединение (16 мг, 0,032 ммоль, выход 17%) было выделено как второй элюируемый энантиомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,33-7,31 (m, 1H), 7,30-

7,27 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,18-3,13 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 4H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 3H), 1,54-1,43 (m, 2H), 1,30-1,17 (m, 3H), 0,79 (d, J = 6,6 Гц, 6H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 492,90; время удерживания: 1,35 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 493,22; время удерживания: 1,00 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 1): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 4,10 минут.

Пример 55

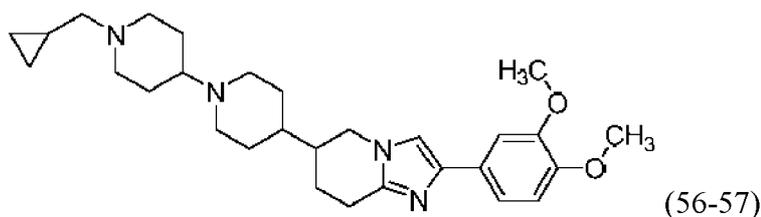
6-(1'-(циклопропилметил)-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (рацемическая смесь)



В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 39А (380 мг, 0,42 ммоль), циклопропанкарбальдегида (150 мг, 2,1 ммоль), АсОН (0,026 мл, 0,46 ммоль), сульфат магния (760 мг, 6,3 ммоль) и DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем триацетоксиборогидрид натрия (270 мг, 1,3 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь фильтровали, отфильтрованный осадок промывали раствором 10% MeOH в дихлорметане (20 мл), и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,21 ммоль, выход 50%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,32-7,28 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,10 (br d, J = 6,3 Гц, 3H), 2,07-1,95 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 3H), 1,65 (br d, J = 13,6 Гц, 5H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,40 (br s, 2H), 1,21 (br s, 3H), 0,83-0,70 (m, 1H), 0,44-0,37 (m, 2H), 0,01 (br d, J = 4,3 Гц, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98%; наблюдаемая масса: 479,12; время удерживания: 1,22 минут; (метод 2): чистота: 97,1%; наблюдаемая масса: 478,97; время удерживания: 1,03 минут.

Примеры 56 и 57

6-(1'-(циклопропилметил)-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин



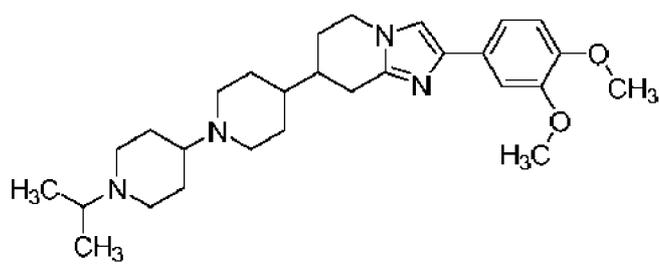
Индивидуальные энантиомеры в примере 56 и примере 57 были получены в результате разделения рацемической смеси, полученной в примере 55 (68 мг, 0,14 ммоль), в следующих условиях: хроматограф: препаративный хроматограф СФХ Waters 100; колонка: Chiral OD, 30 × 250 мм × 5 мкм; подвижная фаза: смесь 55% CO₂ и 45% метанола, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; впрыскиваемый объем: 1500 мкл, 68 мг растворяли в 2 мл MeOH.

В примере 56 соединение (2,7 мг, 0,0056 ммоль, выход 4,0%) было выделено как первый элюируемый энантиомер. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,25-7,22 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,04-1,89 (m, 3H), 1,75-1,64 (m, 4H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 3H), 1,28-1,13 (m, 3H), 0,79-0,70 (m, 1H), 0,41-0,35 (m, 2H), 0,05-0,03 (m, 2H) (скрыты два протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 91,1%; наблюдаемая масса: 479,21; время удерживания: 1,26 минут; (метод 2): чистота: 93,1%; наблюдаемая масса: 479,20; время удерживания: 0,89 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 1): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 2,20 минут.

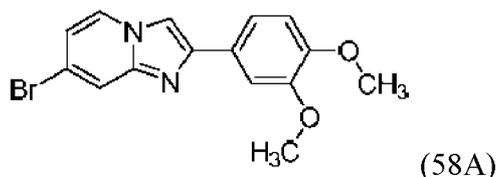
В примере 57 соединение (2,4 мг, 0,0050 ммоль, выход 3,6%) было выделено как второй элюируемый энантиомер. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,24-7,21 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,59-2,49 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,75-1,56 (m, 5H), 1,43 (br s, 3H), 1,19 (br s, 3H), 0,80-0,70 (m, 1H), 0,37 (br d, J = 8,0 Гц, 2H), 0,01 (br d, J = 4,6 Гц, 2H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 96,6%; наблюдаемая масса: 479,22; время удерживания: 1,26 минут; (метод 2): чистота: 95,7%; наблюдаемая масса: 479,20; время удерживания: 0,90 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 1): хиральная чистота > 95%, время удерживания: 4,70 минут.

Пример 58

2-(3,4-диметоксифенил)-7-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (рацемическая смесь)

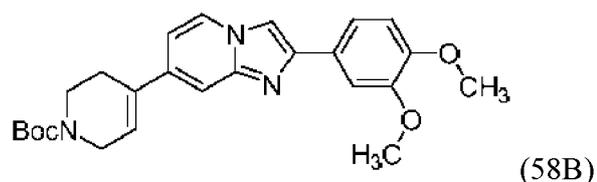


Стадия А. Промежуточное соединение 58А. Получение 7-бром-2-(3,4-диметоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридина



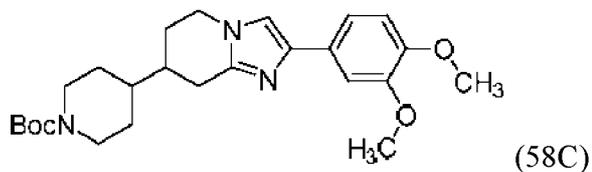
Промежуточное соединение 58А было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза промежуточного соединения 1А, с замещением 4-бромпиридин-2-амин (500 мг, 2,9 ммоль) соответствующим образом, с получением указанного в заголовке соединения (0,98 г, 2,9 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,75 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 333,0; время удерживания: 0,62 минут.

Стадия В. Промежуточное соединение 58В. Получение трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



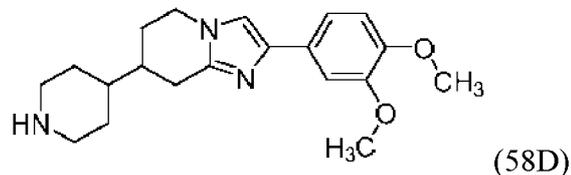
Промежуточное соединение 58В было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза промежуточного соединения 1В, с использованием промежуточного соединения 58А (0,98 г, 2,9 ммоль) в качестве исходного материала и получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 2,8 ммоль, выход 97%) в виде белого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,35-8,31 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,45-6,33 (m, 1H), 4,19-4,12 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,74-3,67 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 2H), 1,53 (s, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 436,2; время удерживания: 0,79 минут.

Стадия С. Промежуточное соединение 58С. Получение трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата



Промежуточное соединение 58С было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза промежуточного соединения 31А, с использованием промежуточного соединения 58В (1,2 г, 2,8 ммоль) в качестве исходного материала и получением указанного в заголовке соединения (0,56 г, 1,3 ммоль, выход 46%) в виде белого твердого вещества. ЯМР ^1H (400 МГц, метанол- d_4) δ : 7,35-7,32 (m, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,97-6,92 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 3H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,85-2,68 (m, 2H), 2,61-2,49 (m, 1H), 2,26-2,14 (m, 1H), 1,92-1,69 (m, 4H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,26 (s, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 442,4; время удерживания: 0,77 минут.

Стадия D. Промежуточное соединение 58D. Получение гидрохлорида 2-(3,4-диметоксифенил)-7-(пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридина



Промежуточное соединение 58D было получено в соответствии с общими методами, описанными для синтеза промежуточного соединения 31В, с использованием промежуточного соединения 58С (0,56 г, 1,3 ммоль) в качестве исходного материала и получением указанного в заголовке соединения (420 мг, 1,1 ммоль, выход 85%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 7,72 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,12-7,06 (m, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 342,4; время удерживания: 0,49 минут.

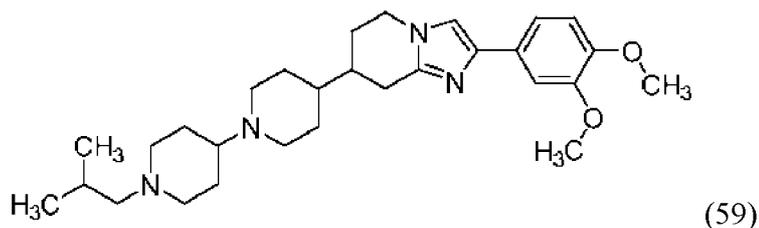
Стадия E. Получение соединения в примере 58

В сосуд объемом 70 мл помещали промежуточное соединение 58D (110 мг, 0,29 ммоль), 1-изопропилпиперидин-4-он (120 мг, 0,85 ммоль), АсОН (0,017 мл, 0,31 ммоль), сульфат магния (220 мг, 1,8 ммоль) и DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в

течение 20 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (180 мг, 0,83 ммоль), и реакционную смесь перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь фильтровали, отфильтрованный осадок промывали раствором 10% метанола в дихлорметане (10 мл), и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,032 ммоль, выход 11%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,37 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,05-2,96 (m, 3H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,47-2,30 (m, 4H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 4H), 1,72-1,47 (m, 5H), 1,31-1,23 (m, 3H), 1,04 (br d, $J = 6,5$ Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 95%; наблюдаемая масса: 467,20; время удерживания: 1,21 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 467,20; время удерживания: 0,98 минут.

Пример 59

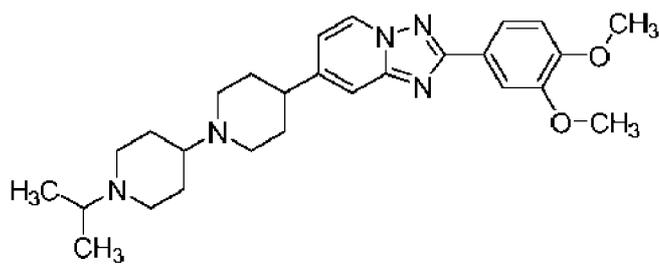
2-(3,4-диметоксифенил)-7-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (рацемическая смесь)



В примере 59 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 58 (стадия E), с использованием промежуточного соединения 58D (110 мг, 0,29 ммоль) в качестве исходного материала, и замещением 1-изобутилпиперидин-4-она (130 мг, 0,84 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,031 ммоль, выход 11%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,37 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 1H), 2,00 (s, 2H), 1,91-1,56 (m, 9H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,24 (br s, 3H), 0,85 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97,4%; наблюдаемая масса: 480,99; время удерживания: 1,31 минут; (метод 2): чистота: 92,7%; наблюдаемая масса: 481,03; время удерживания: 1,03 минут.

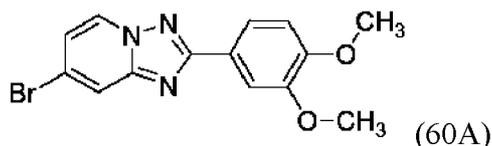
Пример 60

2-(3,4-диметоксифенил)-7-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



(60)

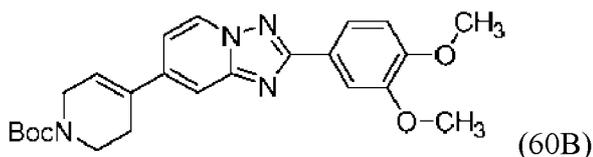
Стадия А. Промежуточное соединение 60А. Получение 7-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина



(60A)

В трехгорлую колбу объемом 50 мл помещали 4-бромпиридин-2-амин (1,0 г, 5,8 ммоль), 3,4-диметоксибензонитрил (1,1 г, 6,7 ммоль), бромид меди(I) (0,041 г, 0,29 ммоль), йодид цинка (0,18 г, 0,56 ммоль), 1,10-фенантролин (0,052 г, 0,29 ммоль) и 1,2-дихлорбензол (12 мл). Воздух медленно барботировали через смесь, систему закрывали, и реакционную смесь нагревали до температуры 130°C и перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь охлаждали, разбавляли дихлорметаном, фильтровали и отфильтрованный осадок промывали большим количеством дихлорметана. Фильтрат концентрировали и остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 80 г силикагеля; фаза А = гексан, фаза В = этилацетат; градиент 30 минут от 0% фазы В до 100% фазы В; скорость потока = 60 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 4,2 ммоль, выход 72%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,73-8,69 (m, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,82-7,81 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 335,9; время удерживания: 0,86 минут.

Стадия В. Промежуточное соединение 60В. Получение трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

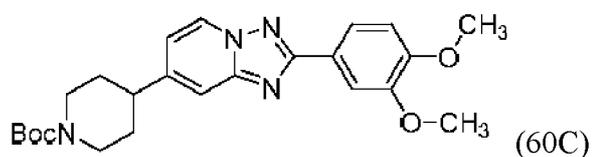


(60B)

В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 60А (0,66 г, 2,0 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-

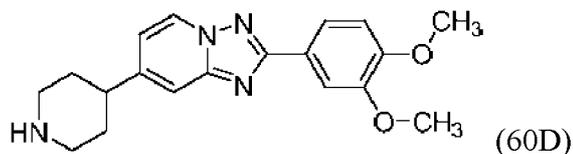
1(2H)-карбоксилат (0,73 г, 2,4 ммоль), а затем 1,4-диоксан (10 мл) и фосфат калия (1,3 г, 6,1 ммоль), растворенный в воде (2 мл). Сосуд продували азотом, затем добавляли комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с дихлорметаном (0,081 г, 0,099 ммоль). Сосуд повторно продували азотом, и реакционную смесь перемешивали при температуре 70°C. Через 18 часов реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 80 г силикагеля; фаза А = гексан, фаза В = этилацетат; градиент 30 минут от 0% фазы В до 100% фазы В; скорость потока = 60 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,61 г, 1,4 ммоль, выход 70%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 437,1; время удерживания: 0,96 минут.

Стадия С. Промежуточное соединение 60С. Получение трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата



В грушевидную колбу объемом 100 мл помещали промежуточное соединение 60В (0,61 г, 1,4 ммоль) и MeOH (20 мл). Сосуд дегазировали и продували азотом, затем добавляли Pd-C (10% палладия на углероде) (0,15 г, 0,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении. Через 2 часа катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,61 г, 1,4 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества. Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 439,1; время удерживания: 0,94 минут.

Стадия D. Промежуточное соединение 60D. Получение гидрохлорида 2-(3,4-диметоксифенил)-7-(пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина



В грушевидную колбу объемом 100 мл помещали промежуточное соединение 60С (610 мг, 1,4 ммоль), THF (2 мл), и раствор 4 М HCl в диоксане (5 мл). Немедленно

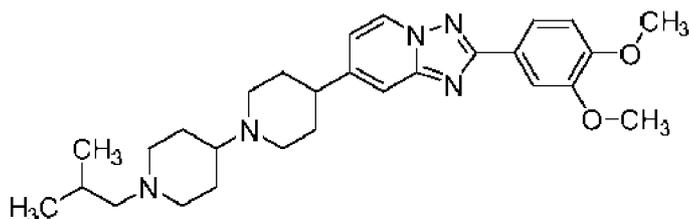
образовывался белый осадок. Суспензию перемешивали. Через 18 часов растворитель концентрировали и твердое вещество очищали посредством растирания с метанолом. Продукт собирали посредством фильтрования при пониженном давлении и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (520 мг, 1,4 ммоль, выход 100%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,93 (s, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 3H), 2,11-2,04 (m, 2H), 2,01-1,89 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 339,0; время удерживания: 0,60 минут.

Стадия Е. Получение соединения в примере 60

В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 60D (60 мг, 0,16 ммоль), 1-изопропилпиперидин-4-он (68 мг, 0,48 ммоль), AcOH (0,010 мл, 0,18 ммоль), сульфат магния (220 мг, 1,8 ммоль) и DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (100 мг, 0,48 ммоль), и реакционную смесь перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь фильтровали, отфильтрованный осадок промывали раствором 10% метанола в дихлорметане (20 мл) и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (71 мг, 0,15 ммоль, выход 94%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,83 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,55-3,48 (m, 3H), 3,20-3,16 (m, 1H), 3,15-3,02 (m, 3H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 3H), 1,94-1,86 (m, 3H), 1,76-1,65 (m, 3H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,10 (br d, $J = 5,8$ Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 464,31; время удерживания: 1,26 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 464,15; время удерживания: 1,07 минут.

Пример 61

2-(3,4-диметоксифенил)-7-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



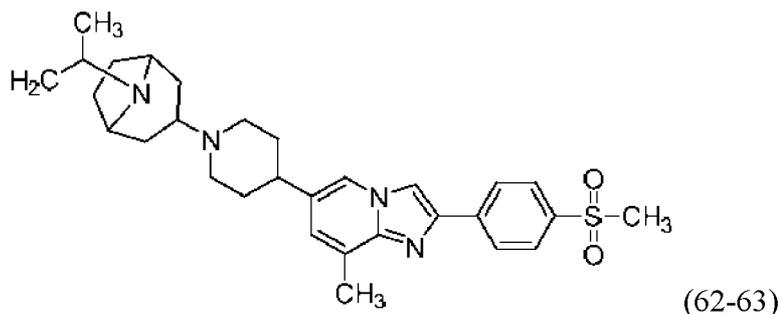
(61)

В примере 61 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 60 (стадия Е), с использованием

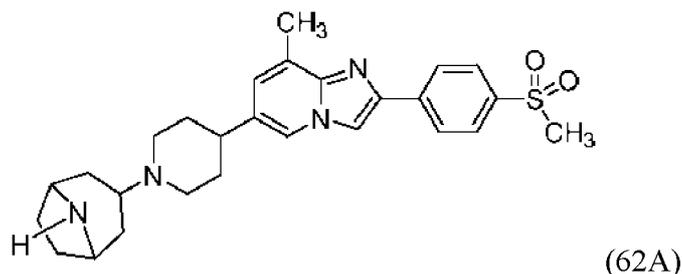
промежуточного соединения 60D (60 мг, 0,16 ммоль) в качестве исходного материала и замещением 1-изобутилпиперидин-4-она (75 мг, 0,48 ммоль) соответствующим образом. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (54 мг, 0,11 ммоль, выход 69%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,86-8,78 (m, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 3H), 1,83-1,64 (m, 5H), 1,58-1,47 (m, 2H), 0,86 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H) (скрыты два протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 99,3%; наблюдаемая масса: 478,17; время удерживания: 1,39 минут; (метод 2): чистота: 97%; наблюдаемая масса: 478,17; время удерживания: 1,1 минут.

Примеры 62 и 63

6-(1-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин



Стадия А. Промежуточное соединение 62А. Получение дигидрохлорида 6-(1-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридина



В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали промежуточное соединение 7С (0,58 г, 1,4 ммоль), MeOH (50 мл) и анионообменную смолу DOWEX 550А (10 г). Смесь перемешивали в течение 15 минут, смолу отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Полученный в результате свободный амин растворяли в DCE (15 мл) и DME (15 мл), после этого добавляли трет-бутил 3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (1,3 г, 5,7 ммоль), а затем изопропоксид титана(IV) (2,1 мл, 7,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 40°C в атмосфере азота. Через 18 часов смесь охлаждали

до комнатной температуры, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,2 г, 5,7 ммоль), и реакцию продолжали. Через 3 часа реакционную смесь разделяли в растворе 1 М КОН (насыщенном твердым хлоридом натрия) (150 мл) и растворе 10% изопропанола в хлороформе (150 мл). Слои разделяли, водную фазу экстрагировали раствором 10% изопропанола в хлороформе (75 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 120 г силикагеля; фаза А = дихлорметан, В = метанол; градиент 30 минут от 0% фазы В до 15% фазы В; скорость потока = 80мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяли, используя метанол (20 мл) и раствор 4 М HCl в диоксане (10 мл) и перемешивали. Через 30 минут растворитель концентрировали, и остаток испаряли совместно с толуолом (2 раза). Продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,47 г, 0,85 ммоль, выход 61%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,70-8,66 (m, 1H), 8,22 (br d, J = 6,8 Гц, 4H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 4,31-4,18 (m, 3H), 4,11-3,98 (m, 3H), 3,89-3,79 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 3H), 2,01 (br d, J = 8,5 Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 479,1; время удерживания: 0,832 минут.

Стадия В. Примеры 62 и 63

В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 62А (90 мг, 0,16 ммоль), пропан-2-он (47 мг, 0,82 ммоль), AcOH (10 мкл, 0,18 ммоль), сульфат магния (300 мг, 2,5 ммоль) и DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (170 мг, 0,82 ммоль), и реакционную смесь перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь разбавляли раствором 10% изопропанола в хлороформе (40 мл) и фильтровали. Фильтрат разделяли в водном растворе 10% КОН, насыщенном твердым хлоридом натрия) (20 мл), и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали раствором 10% изопропанола в хлороформе. Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали методом препаративной ЖХ-МС, используя следующие условия: колонка: XBridge C18, 200 мм \times 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая ацетат аммония; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при содержании 5% фазы В, 5-55% фазы В в

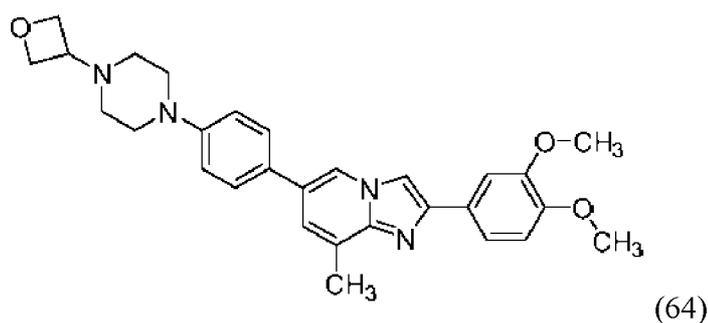
течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при содержании 100% фазы В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие соответствующие желательные продукты, объединяли и высушивали в процессе центробежного испарения.

В примере 62 соединение (11 мг, 0,021 ммоль, выход 13%) было выделено как первый элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,51-8,44 (m, 1H), 8,25-8,14 (m, 3H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,14-7,04 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,52 (br d, $J = 1,8$ Гц, 5H), 2,17 (br s, 2H), 1,81 (br d, $J = 11,0$ Гц, 4H), 1,70-1,52 (m, 6H), 1,51-1,42 (m, 2H), 1,03 (d, $J = 6,1$ Гц, 6H) (скрыты два протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,2%; наблюдаемая масса: 521,01; время удерживания: 0,84 минут; (метод 2): чистота: 98%; наблюдаемая масса: 520,95; время удерживания: 1,28 минут.

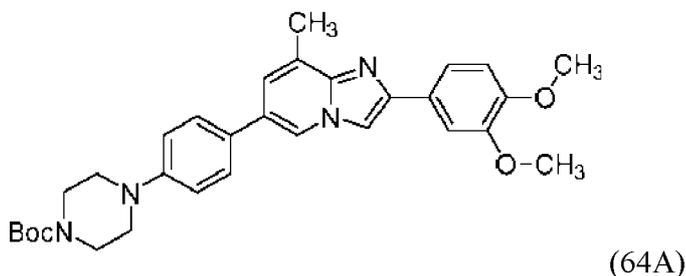
В примере 63 соединение (11 мг, 0,021 ммоль, выход 13%) было выделено как второй элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,52-8,43 (m, 1H), 8,29-8,17 (m, 3H), 8,03-7,91 (m, 2H), 7,13-7,05 (m, 1H), 3,49-3,37 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,62-2,45 (m, 7H), 2,39-2,29 (m, 1H), 1,94-1,58 (m, 15H), 1,00 (br d, $J = 6,1$ Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97,9%; наблюдаемая масса: 521,32; время удерживания: 0,84 минут; (метод 2): чистота: 96,7%; наблюдаемая масса: 521,31; время удерживания: 1,35 минут.

Пример 64

2-(3,4-диметоксифенил)-8-метил-6-(4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин

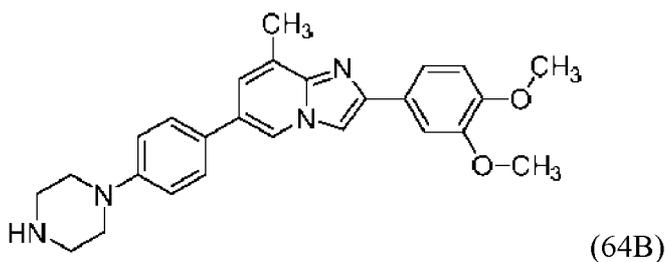


Стадия А. Промежуточное соединение 64А. Получение трет-бутил-4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата



В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 1А (500 мг, 1,4 ммоль), трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (620 мг, 1,6 ммоль), XPhos-Pd-G3 (120 мг, 0,14 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл), а затем трехосновный фосфат калия (1100 мг, 5,0 ммоль), растворенный в воде (3 мл). Сосуд продували азотом, закрывали крышкой и реакционную смесь перемешивали при температуре 85°C. Через 18 часов реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 120 г силикагеля; фаза А = гексан, фаза В = этилацетат; градиент 30 минут от 0% фазы В до 100% фазы В; скорость потока = 80 мл/мин). Фракции, соответствующие желательному продукту, объединяли, концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (610 мг, 1,2 ммоль, выход 86%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ¹H (500 МГц, хлороформ-d) δ: 8,18-8,05 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 7,00-6,94 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 4H), 3,30-3,17 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 529,3; время удерживания: 0,86 минут.

Стадия В. Промежуточное соединение 64В. Получение дигидрохлорида 2-(3,4-диметоксифенил)-8-метил-6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридина



В грушевидную колбу объемом 200 мл помещали промежуточное соединение 64А (610 мг, 1,2 ммоль), MeOH (10 мл), а затем раствор 4 М HCl в диоксане (10 мл). После перемешивания в течение 30 минут, растворитель концентрировали, остаток испаряли совместно с толуолом, и продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 1,2 ммоль, выход 100%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,49-9,44 (m, 1H), 9,03-8,97 (m, 1H), 8,70-8,64 (m, 1H), 8,16-8,12 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,56-3,48 (m,

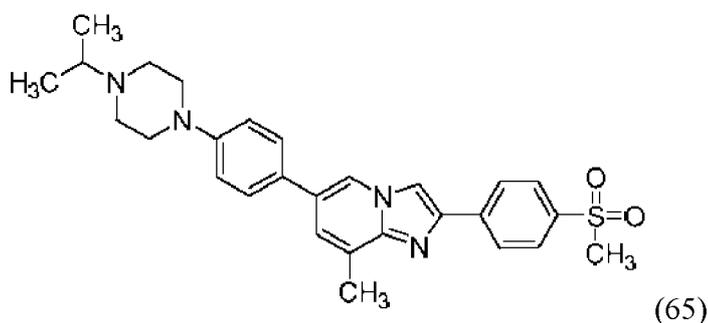
3H), 3,29-3,20 (m, 4H), 2,81 (s, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 429,3; время удерживания: 0,57 минут.

Стадия С. Пример 64

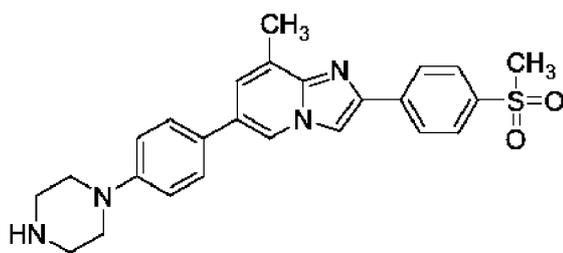
В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 64В (60 мг, 0,12 ммоль), оксетан-3-он (43 мг, 0,60 ммоль), АсОН (7,5 мкл, 0,13 ммоль), сульфат магния (220 мг, 1,8 ммоль) и DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем триацетоксиборогидрид натрия (130 мг, 0,60 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь разбавляли раствором 10% изопропанола в хлороформе (40 мл) и фильтровали. Фильтрат разделяли в водном растворе 10% KOH, насыщенном твердым хлоридом натрия (20 мл), и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали раствором 10% изопропанола в хлороформе (10 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 0,068 ммоль, выход 57%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,67-8,58 (m, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 4,66-4,59 (m, 2H), 4,58-4,49 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,81-3,76 (m, 3H), 3,61-3,46 (m, 1H), 3,36-3,23 (m, 2H), 2,60 (s, 5H), 2,51 (br s, 4H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 485,17; время удерживания: 1,12 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 485,16; время удерживания: 1,80 минут.

Пример 65

6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин



Стадия А. Промежуточное соединение 65А. Получение дигидрохлорида 8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридина



(65A)

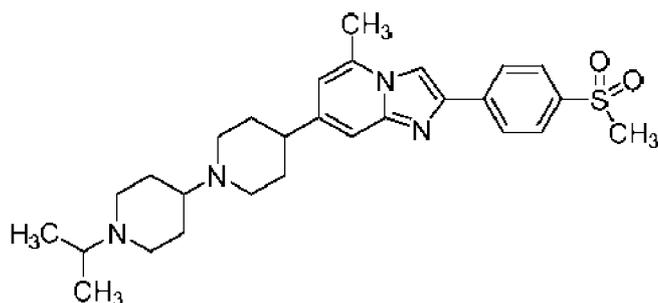
Промежуточное соединение 65А синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для получения промежуточного соединения 64В (стадия А-В), с замещением промежуточного соединения 7А (0,75 г, 2,1 ммоль) соответствующим образом, с получением указанного в заголовке соединения (0,81 г, 1,6 ммоль, выход по двум стадиям 76%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,25 (br s, 1H), 9,02-8,93 (m, 1H), 8,82-8,74 (m, 1H), 8,41-8,29 (m, 2H), 8,17-8,08 (m, 2H), 8,05-7,93 (m, 1H), 7,79-7,63 (m, 2H), 7,21-7,09 (m, 2H), 3,52-3,48 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,27-3,23 (m, 4H), 2,73 (s, 3H) Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 447,1; время удерживания: 0,927 минут.

Стадия В. Пример 65

В примере 65 соединение синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для получения соединения в примере 64 (стадия С), с использованием промежуточного соединения 65А (70 мг, 0,14 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,031 ммоль, выход 22%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,68-8,62 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 8,00 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,58 (br d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,04 (br d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 3,45-3,33 (m, 1H), 3,25 (s, 4H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,61 (s, 7H), 2,55 (s, 2H), 1,03 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 489,35; время удерживания: 1,06 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 489,35; время удерживания: 1,45 минут.

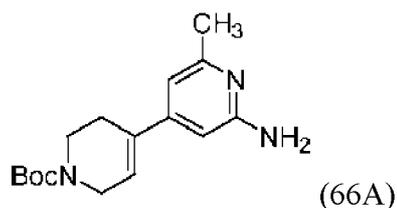
Пример 66

7-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин



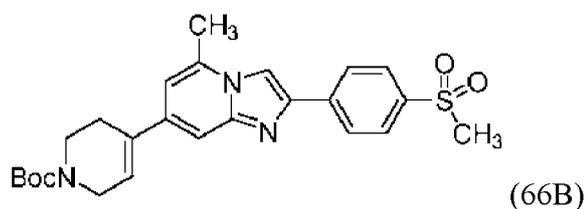
(66)

Стадия А. Промежуточное соединение 66А. Получение трет-бутил 2'-амино-6'-метил-3,6-дигидро-[4,4'-бипиридин]-1(2Н)-карбоксилата



В грушевидную колбу объемом 200 мл помещали 4-бром-6-метилпиридин-2-амин (1,0 г, 5,4 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (2,0 г, 6,4 ммоль), XPhos-Pd-G3 (0,23 г, 0,27 ммоль), 1,4-диоксан (50 мл), а затем трехосновный фосфат калия (4,0 г, 19 ммоль), растворенный в воде (10 мл). Сосуд продували азотом, и реакционную смесь перемешивали при температуре 85°C. Через 24 часа реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 80 г силикагеля; фаза А = дихлорметан, В = метанол; градиент 30 минут от 0% фазы В до 15% фазы В; скорость потока = 60 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 4,5 ммоль, выход 83%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ¹Н (500 МГц, метанол-d₄) δ: 6,62-6,55 (m, 1H), 6,46-6,37 (m, 1H), 6,31-6,23 (m, 1H), 4,08 (br s, 2H), 3,72-3,57 (m, 2H), 2,53-2,43 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,51 (s, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 289,9; время удерживания: 1,318 минут.

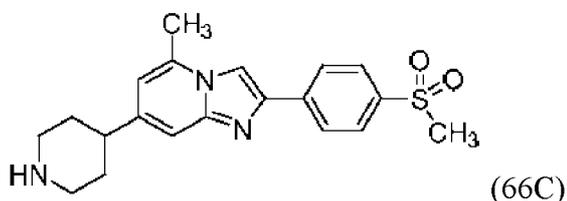
Стадия В. Промежуточное соединение 66В. Получение трет-бутил-4-(5-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата



В реакционный сосуд объемом 20 мл для микроволновой печи помещали промежуточное соединение 66А (0,6 г, 2,1 ммоль), 2,2-диметокси-2-(4-(метилсульфонил)фенил)этил-4-метилбензолсульфонат (1,0 г, 2,5 ммоль), MeCN (15 мл), а затем трифлат скандия (III) (0,051 г, 0,10 ммоль). Сосуд закрывали крышкой и облучали при температуре 120°C. Через 15 часов растворитель концентрировали и остаток очищали

методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 120 г силикагеля; фаза А = дихлорметан, В = метанол; градиент 30 минут от 0% фазы В до 10% фазы В; скорость потока = 80 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,21 ммоль, выход 10%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,38-8,32 (m, 1H), 8,30-8,19 (m, 2H), 8,08-8,00 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,48-6,38 (m, 1H), 4,22-4,08 (m, 2H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,68-2,59 (m, 2H), 1,53 (s, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 468,1; время удерживания: 1,508 минут.

Стадия С. Промежуточное соединение 66С. Получение гидрохлорида 5-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-7-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридина



В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали промежуточное соединение 66В (90 мг, 0,19 ммоль), MeOH (30 мл), и Pd-C (5 мас.% палладия на углеводе во влажном состоянии) (41 мг, 0,019 ммоль). Сосуд дегазировали, продували азотом (3 раза) и перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении. Через 6 часов катализатор отфильтровывали, в фильтрат добавляли раствор 4 М HCl в диоксане (20 мл), и смесь перемешивали. Через 20 минут растворитель концентрировали, остаток испаряли совместно с толуолом (2 раза), и продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (78 мг, 0,19 ммоль, выход 100%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,88-8,79 (m, 1H), 8,28-8,19 (m, 4H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 3,78-3,75 (m, 2H), 3,69 (br s, 4H), 3,62-3,59 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,96-2,89 (m, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 369,9; время удерживания: 0,821 минут.

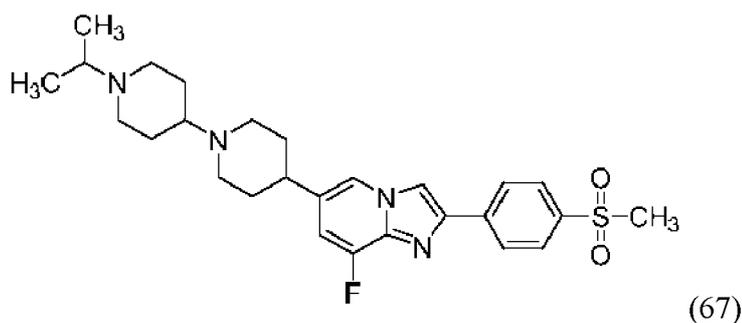
Стадия D. Пример 66

В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 66С (50 мг, 0,12 ммоль), 1-изопропилпиперидин-4-он (87 мг, 0,62 ммоль), AcOH (7,8 мкл, 0,14 ммоль), сульфат магния (220 мг, 1,8 ммоль) и DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (130 мг, 0,62 ммоль), и реакционную смесь перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь разбавляли раствором 10% изопропанола в хлороформе (40 мл) и фильтровали. Фильтрат разделяли в водном растворе 10% KOH, насыщенном твердым хлоридом натрия (20 мл), и слои

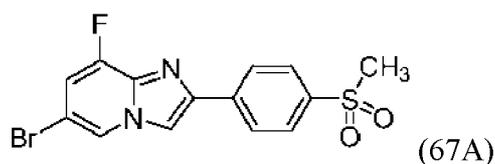
разделяли. Водную фазу экстрагировали раствором 10% изопропанола в хлороформе (10 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 0,032 ммоль, выход 27%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,51-8,42 (m, 1H), 8,31-8,24 (m, 2H), 8,06-7,91 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 1H), 6,86-6,73 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 6H), 3,25-3,21 (m, 2H), 3,07-2,97 (m, 3H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,46-2,22 (m, 4H), 1,89-1,80 (m, 3H), 1,74-1,48 (m, 4H), 1,19-0,99 (m, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 95,4%; наблюдаемая масса: 495,17; время удерживания: 0,92 минут; (метод 2): чистота: 95,6%; наблюдаемая масса: 495,17; время удерживания: 1,28 минут.

Пример 67

8-фтор-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин



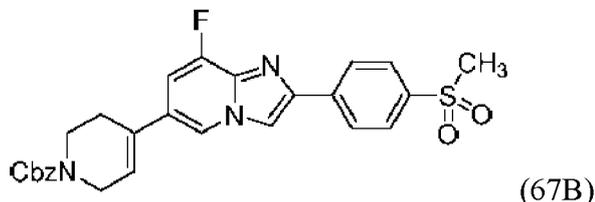
Стадия А. Промежуточное соединение 67А. Получение 6-бром-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридина



В сосуд объемом 40 мл помещали 5-бром-3-фторпиридин-2-амин (1,0 г, 5,2 ммоль), 2-бром-1-(4-(метилсульфонил)фенил)этан-1-он (1,6 г, 5,8 ммоль) и EtOH (15 мл). Сосуд закрывали крышкой, и реакционную смесь перемешивали при температуре 75°C. Через 18 часов образовывался осадок. Реакционный сосуд выдерживали при температуре -20°C в течение 1 часа, и осадок собирали посредством фильтрования при пониженном давлении. Отфильтрованный осадок промывали, используя минимальное количество диэтилового эфира, и продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 2,8 ммоль, выход 54%) в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,88-8,81 (m, 1H), 8,73-8,64 (m, 1H), 8,30-8,23 (m, 2H), 8,06-7,97 (m, 2H), 7,62-7,53 (m, 1H), 3,26 (s, 3H). Метод

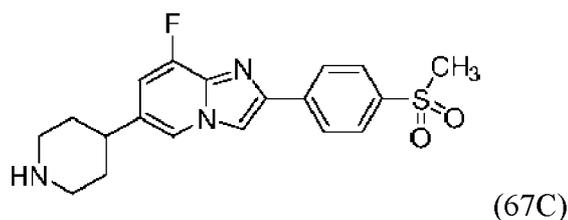
аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 370,7; время удерживания: 1,562 минут.

Стадия В. Промежуточное соединение 67В. Получение бензил-4-(8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата



В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 67А (1,0 г, 2,8 ммоль), бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (1,2 г, 3,4 ммоль), XPhos-Pd-G3 (0,12 г, 0,14 ммоль), 1,4-диоксан (15 мл), а затем трехосновный фосфат калия (2,1 г, 9,9 ммоль), растворенный в воде (3 мл). Сосуд продували азотом и реакционную смесь перемешивали при температуре 85°C. Через 18 часов реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (200 мл), и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 120 г силикагеля; фаза А = дихлорметан, В = метанол; градиент 30 минут от 0% фазы В до 15% фазы В; скорость потока = 80 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,41 г, 0,81 ммоль, выход 29%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ¹H (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,50-8,45 (m, 1H), 8,40-8,37 (m, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,09-8,01 (m, 2H), 7,47-7,31 (m, 6H), 6,39-6,25 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,29-4,17 (m, 2H), 3,86-3,73 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,65-2,57 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 506,1; время удерживания: 1,947 минут.

Стадия С. Промежуточное соединение 67С. Получение 8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридина



В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали промежуточное соединение 67В (0,41 г, 0,81 ммоль), MeOH (30 мл) и DCM (10 мл). Сосуд дегазировали и продували

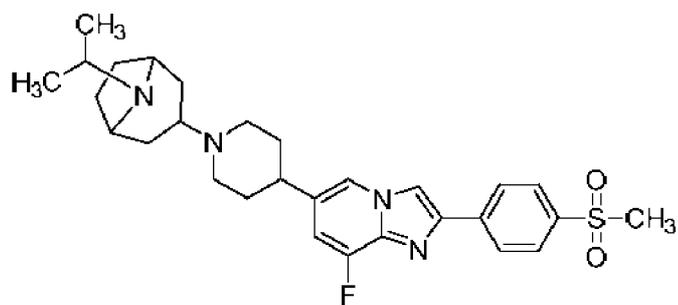
азотом, затем добавляли Pd-C (5 мас.% палладия на углеводе во влажном состоянии) (0,086 г, 0,081 ммоль), сосуд дегазировали и продували азотом, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении. Через 18 часов катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г, 0,81 ммоль, выход 100%) в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,50-8,45 (m, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 8,26-8,20 (m, 2H), 8,07-8,03 (m, 2H), 7,22-7,13 (m, 1H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,19 (s, 5H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 373,9; время удерживания: 0,890 минут.

Стадия D. Пример 67

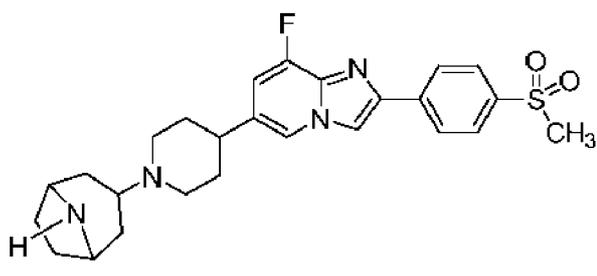
В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 67C (75 мг, 0,17 ммоль), 1-изопропилпиперидин-4-он (120 мг, 0,84 ммоль), AcOH (11 мкл, 0,19 ммоль), сульфат магния (300 мг, 2,5 ммоль) и DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (180 мг, 0,84 ммоль), и реакционную смесь перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь разбавляли раствором 10% изопропанола в хлороформе (40 мл) и фильтровали. Фильтрат разделяли в водном растворе 10% KOH, насыщенном твердым хлоридом натрия (20 мл), и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали раствором 10% изопропанола в хлороформе (10 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 2) с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, 0,065 ммоль, выход 38%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,72-8,63 (m, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 8,25-8,19 (m, 2H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 3,70-3,43 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,21-3,12 (m, 1H), 3,10-2,92 (m, 3H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,18 (br d, J = 11,0 Гц, 2H), 2,08-1,84 (m, 4H), 1,26 (br d, J = 6,7 Гц, 6H) (скрыты два протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 499,21; время удерживания: 0,91 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 498,94; время удерживания: 1,12 минут.

Примеры 68 и 69

8-фтор-6-(1-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-a]пиридин



Стадия А. Промежуточное соединение 68А. Получение дигидрохлорида 6-(1-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридина



В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали промежуточное соединение 67С (0,41 г, 1,1 ммоль), DCE (10 мл), 1,4-диоксан (10 мл), трет-бутил-3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,99 г, 4,4 ммоль), а затем изопропоксид титана(IV) (1,6 мл, 5,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 40°C в атмосфере азота. Через 18 часов смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,93 г, 4,4 ммоль), и реакцию продолжали. Через 1 час реакционную смесь фильтровали и разделяли, используя раствор 1 М КОН (150 мл), насыщенный твердым хлоридом натрия, и раствор 10% изопропанола в хлороформе (150 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали раствором 10% изопропанола в хлороформе (75 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 120 г силикагеля; фаза А = дихлорметан, В = метанол; градиент 30 минут от 0% фазы В до 30% фазы В; скорость потока = 80 мл/мин). Фракции, соответствующие желательному промежуточному соединению, объединяли, концентрировали и высушивали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяли, используя MeOH (20 мл) и раствор 4 М HCl в диоксане (10 мл), и перемешивали. Через 30 минут растворитель концентрировали, остаток испаряли совместно с толуолом (2 раза), и продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,50 г, 0,90 ммоль, выход 82%) в виде

желтовато-коричневого твердого вещества. Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 483,1; время удерживания: 0,896 минут.

Стадия В. Примеры 68 и 69

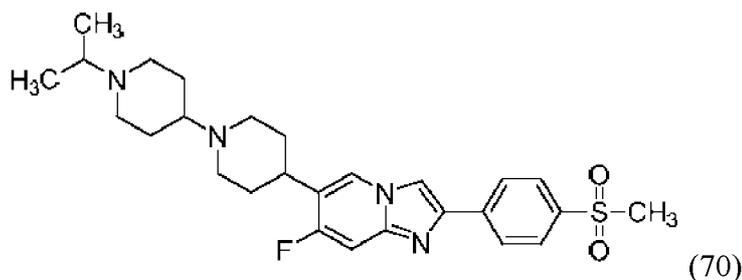
В примерах 68 и 69 соединения были синтезированы в соответствии с процедурами, описанными для получения соединений в примерах 62 и 63 (стадия В), с использованием промежуточного соединения 68А (100 мг, 0,18 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенную изомерную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая ацетат аммония; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при содержании 2% фазы В, 2-42% фазы В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при содержании 100% фазы В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие соответствующие желательные продукты, объединяли и высушивали в процессе центробежного испарения.

В примере 68 соединение (8,4 мг, 0,016 ммоль, выход 9%) было выделено как первый элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,63-8,57 (m, 1H), 8,31-8,27 (m, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 3,55-3,37 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 2H), 1,93-1,81 (m, 5H), 1,63 (br s, 8H), 1,09 (br d, J = 6,1 Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97,5%; наблюдаемая масса: 525,20; время удерживания: 0,95 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 525,30; время удерживания: 1,23 минут.

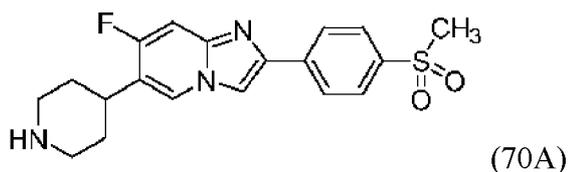
В примере 69 соединение (11 мг, 0,021 ммоль, выход 12%) было выделено как второй элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,67-8,58 (m, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 8,27-8,21 (m, 2H), 8,06-7,96 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 3H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,05-1,76 (m, 10H), 1,74-1,56 (m, 3H), 1,12 (br d, J = 6,1 Гц, 6H) (скрыты два протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 96,5%; наблюдаемая масса: 525,20; время удерживания: 0,98 минут; (метод 2): чистота: 95,3%; наблюдаемая масса: 525,20; время удерживания: 1,36 минут.

Пример 70

7-фтор-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин



Стадия А. Промежуточное соединение 70А. Получение 7-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридина



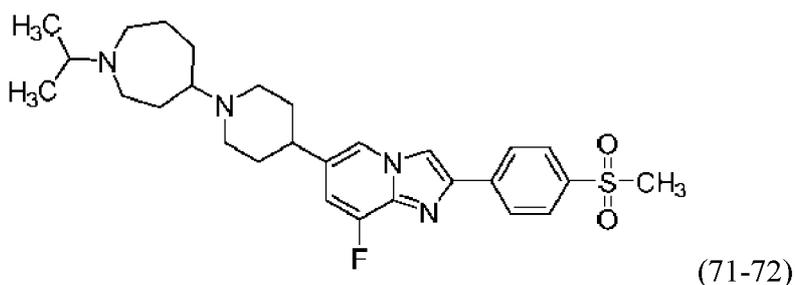
Промежуточное соединение 70А синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для получения промежуточного соединения 67С (стадии А-С), с использованием 5-бром-4-фторпиридин-2-амина (1,0 г, 5,2 ммоль) в качестве исходного материала и получением указанного в заголовке соединения (0,38 г, 1,0 ммоль, выход на трех стадиях 19%) в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,96-8,75 (m, 1H), 8,59-8,49 (m, 2H), 8,25-8,16 (m, 2H), 7,99 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,59-7,49 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,13-3,04 (m, 3H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 373,9; время удерживания: 0,992 минут.

Стадия В. Пример 70

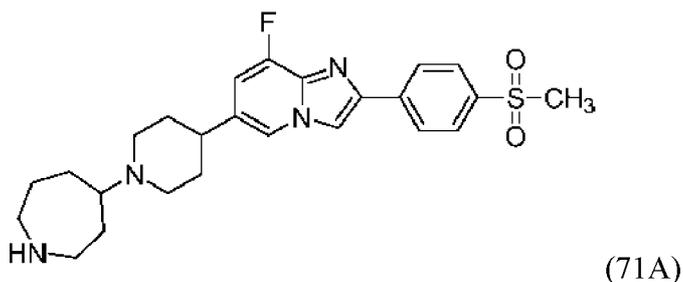
В примере 70 соединение синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для получения соединения в примере 67 (стадия D), с использованием промежуточного соединения 70А (65 мг, 0,17 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 0,028 ммоль, выход 17%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,53-8,46 (m, 2H), 8,21-8,16 (m, 2H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 3,24-3,22 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,02-2,97 (m, 2H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,73-2,62 (m, 3H), 1,79-1,64 (m, 6H), 1,49-1,39 (m, 4H), 0,96 (br d, $J = 6,7$ Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97,4%; наблюдаемая масса: 499,12; время удерживания: 0,89 минут; (метод 2): чистота: 98,7%; наблюдаемая масса: 499,0; время удерживания: 1,20 минут.

Примеры 71 и 72

8-фтор-6-(1-(1-изопропилазепан-4-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин



Стадия А. Промежуточное соединение 108А. Получение дигидрохлорида 6-(1-(азепан-4-ил)пиперидин-4-ил)-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин



В грушевидную колбу объемом 200 мл помещали промежуточное соединение 67С (1,2 г, 3,3 ммоль), трет-бутил-4-оксоазепан-1-карбоксилат (3,5 г, 17 ммоль), АсОН (0,21 мл, 3,6 ммоль), сульфат магния (7,9 г, 66 ммоль) и DMF (40 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем триацетоксиборгидрид натрия (3,5 г, 17 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота. Через 18 часов реакционную смесь разбавляли, используя раствор 2 М КОН, насыщенный твердым хлоридом натрия (200 мл), и экстрагировали раствором 10% изопропанола в хлороформе (2 × 100 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 80 г силикагеля; фаза А = дихлорметан, В = метанол; градиент 30 минут от 0% фазы В до 10% фазы В; скорость потока = 60 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали при пониженном давлении. Полученный в результате промежуточное соединение растворяли, используя MeOH (20 мл) и раствор 4 М HCl в диоксане (20 мл), и перемешивали. Через 30 минут растворитель концентрировали и остаток испаряли совместно с толуолом (2 раза), и продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 2,1 ммоль, выход 64%) в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ¹H (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,83-8,76 (m, 1H), 8,69-8,64 (m, 1H), 8,24-8,17 (m, 4H), 7,92-7,84 (m, 1H), 3,74-3,62 (m, 3H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 3H), 3,31-3,24 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,33 (br d, J = 2,9 Гц, 5H), 2,26-2,16 (m,

1H), 2,10-1,90 (m, 2H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 471,3; время удерживания: 0,889 минут.

Стадия В. Примеры 71 и 72

В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 71А (220 мг, 0,41 ммоль), пропан-2-он (120 мг, 2,0 ммоль), АсОН (0,025 мл, 0,45 ммоль), сульфат магния (730 мг, 6,1 ммоль) и DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем триацетоксиборогидрид натрия (430 мг, 6,1 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь разбавляли раствором 10% изопропанола в хлороформе (40 мл) и фильтровали. Фильтрат разделяли в водном растворе 10% КОН, насыщенном твердым хлоридом натрия (20 мл), и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали раствором 10% изопропанола в хлороформе (10 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1). Полученную в результате рацемическую смесь дополнительно очищали методом хиральной хроматографии СФХ, используя следующие условия: хроматограф: препаративный хроматограф СФХ Waters 100; колонка: Chiral AD, 30 × 250 мм × 5 мкм; подвижная фаза: смесь 65% CO₂ и 35% изопропанола, содержащая 0,5% диэтиламина; скорость потока: 100 мл/мин.; длина волны детектора: 220 нм; впрыскиваемый объем: 500 мкл, 100 мг растворяли в 4 мл MeOH. Фракции, содержащие соответствующие желательные продукты, объединяли и высушивали в процессе центробежного испарения.

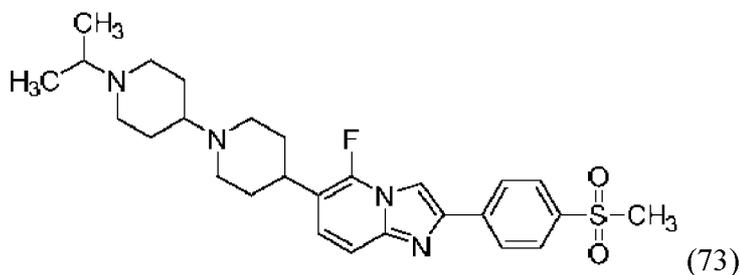
В примере 71 соединение (26 мг, 0,051 ммоль, выход 12%) было выделено как первый элюируемый энантиомер. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,65-8,56 (m, 1H), 8,32-8,27 (m, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,41-2,28 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,87-1,69 (m, 5H), 1,69-1,41 (m, 5H), 0,98 (dd, J = 6,3, 3,8 Гц, 6H) (скрыты два протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 513,20; время удерживания: 0,95 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 513,30; время удерживания: 1,23 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ б): чистота: >95%; время удерживания: 13,52 минут.

В примере 72 соединение (18 мг, 0,035 ммоль, выход 9%) было выделено как второй элюируемый энантиомер. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,62 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,24 (br d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,89-2,79 (m, 3H), 2,72-2,58 (m, 3H), 2,39-2,26 (m, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,86-1,68 (m, 5H), 1,67-

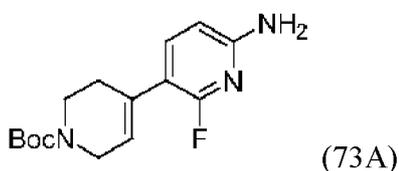
1,37 (m, 5H), 0,95 (dd, J = 6,4, 3,7 Гц, 6H). Хиральный аналитический метод (метод СФХ 6): чистота: >92%; время удерживания: 16,16 минут.

Пример 73

5-фтор-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин

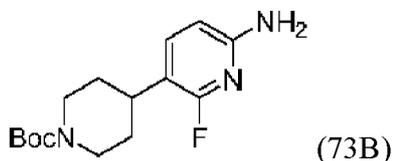


Стадия А. Промежуточное соединение 73А. Получение трет-бутил 6-амино-2-фтор-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-карбоксилата



Промежуточное соединение 73А синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для получения промежуточного соединения 66А, с использованием 5-бром-6-фторпиридин-2-амина (1,5 г, 7,9 ммоль) в качестве исходного материала и получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 7,8 ммоль, выход 99%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ¹H (500 МГц, метанол-d₄) δ: 7,60-7,39 (m, 1H), 6,39 (dd, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 5,88 (br s, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,69-3,57 (m, 2H), 2,52-2,39 (m, 2H), 1,51 (s, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 294,1; время удерживания: 1,684 минут.

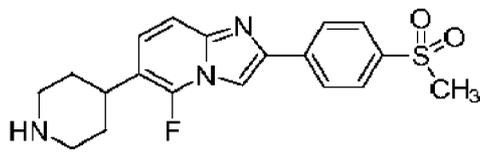
Стадия В. Промежуточное соединение 73В. Получение трет-бутил-4-(6-амино-2-фторпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата



В грушевидную колбу объемом 500 мл помещали промежуточное соединение 73А (2,3 г, 7,8 ммоль), DСМ (30 мл), MeOH (30 мл), а затем Pd-C (5 мас.% палладия на углеводе во влажном состоянии) (1,7 г, 0,78 ммоль). Сосуд дегазировали и продували азотом, затем перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении. Через 18 часов катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 7,8 ммоль,

выход 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 7,51-7,38 (m, 1H), 6,45-6,31 (m, 1H), 4,28-4,15 (m, 2H), 2,96-2,76 (m, 3H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 240,1 (-t-Bu); время удерживания: 1,676 минут.

Стадия С. Промежуточное соединение 73С. Получение 5-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридина



В реакционный сосуд объемом 20 мл для микроволновой печи помещали промежуточное соединение 73В (1,0 г, 3,4 ммоль), 2,2-диметокси-2-(4-(метилсульфонил)фенил)этил-4-метилбензолсульфонат (1,4 г, 3,4 ммоль), MeCN (20 мл), а затем трифлат скандия(III) (0,083 г, 0,17 ммоль). Сосуд закрывали крышкой, и реакционную смесь облучали при температуре 120°C. Через 12 часов наблюдали желательную реакцию циклизации, а также отщепление группы Вос. Растворитель концентрировали, и остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 120 г силикагеля; фаза А = дихлорметан, В = метанол; градиент 30 минут от 0% фазы В до 10% фазы В; скорость потока = 80 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,14 г, 0,37 ммоль, выход 11%) в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества. Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 374,1; время удерживания: 1,008 минут.

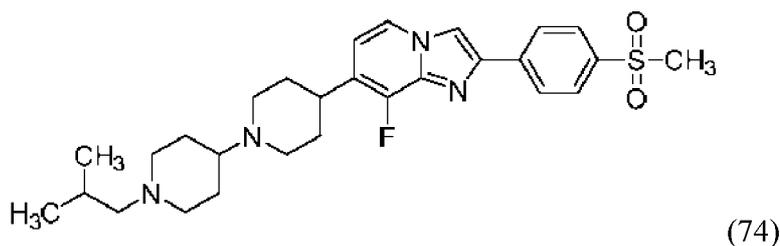
Стадия D. Пример 73

В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 73С (72 мг, 0,19 ммоль), 1-изопропилпиперидин-4-он (140 мг, 0,96 ммоль), AcOH (0,012 мл, 0,21 ммоль), сульфат магния (350 мг, 2,9 ммоль) и DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (200 мг, 0,96 ммоль) и реакционную смесь перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь разбавляли раствором 10% изопропанола в хлороформе (40 мл) и фильтровали. Фильтрат разделяли в водном растворе 10% KOH, насыщенном твердым хлоридом натрия (20 мл), и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали раствором 10% изопропанола в хлороформе (10 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 2) с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 0,040

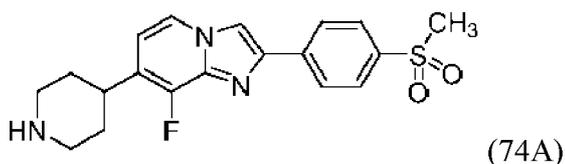
ммоль, выход 21%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,76 (br s, 1H), 8,32 (br d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 8,01 (br d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,59 (br d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 3,63-3,45 (m, 4H), 3,26 (br s, 2H), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 3H), 2,40-2,31 (m, 2H), 2,07 (br d, $J = 12,8$ Гц, 8H), 1,57-1,52 (m, 1H), 1,21-1,12 (m, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,1%; наблюдаемая масса: 499,30; время удерживания: 0,91 минут; (метод 2): чистота: 97,8%; наблюдаемая масса: 499,30; время удерживания: 1,21 минут.

Пример 74

8-фтор-7-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин



Стадия А. Промежуточное соединение 74А. Получение гидрохлорида 8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-7-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридина



Промежуточное соединение 74А было синтезировано в соответствии с методами, описанными для получения промежуточного соединения 66С (стадия А-С), с использованием 4-бром-3-фторпиридин-2-амин (0,50 г, 2,6 ммоль) в качестве исходного материала и получением указанного в заголовке соединения (0,34 г, 0,83 ммоль, выход по трем стадиям 32%) в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,81-8,78 (m, 1H), 8,70-8,65 (m, 1H), 8,23-8,16 (m, 4H), 7,50-7,44 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 3H), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 4H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 374,1; время удерживания: 0,894 минут.

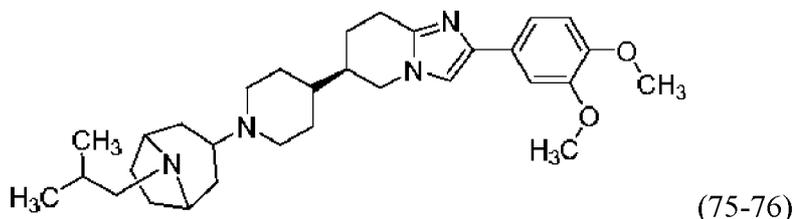
Стадия В. Пример 74

Соединение в примере 74 было синтезировано в соответствии с методами, описанными для получения соединения в примере 66 (стадия D), с использованием промежуточного соединения 74А (70 мг, 0,17 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 2) с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 0,064 ммоль, выход 38%). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,66-8,61 (m, 1H), 8,41-8,34 (m, 1H), 8,27-8,21 (m, 2H), 8,05-7,95 (m,

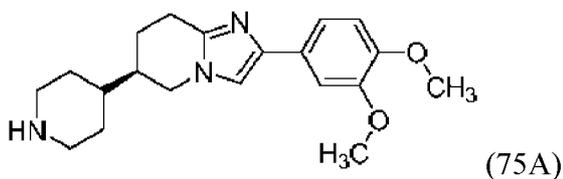
2H), 6,99-6,91 (m, 1H), 3,39-3,28 (m, 2H), 3,05-2,84 (m, 5H), 2,39-2,13 (m, 3H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,91-1,69 (m, 10H), 1,57-1,43 (m, 2H), 0,85 (d, J = 6,5 Гц, 6H).

Примеры 75 и 76

(6R)-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин (произвольное изображение абсолютной стереохимии)

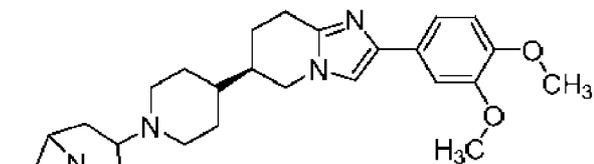


Стадия А. Промежуточное соединение 75А. Получение (R)-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридина (произвольное изображение абсолютной стереохимии)



Промежуточное соединение 75А было получено как первый элюируемый энантиомер в результате хирального разделения промежуточного соединения 31В (1,0 г, 2,9 ммоль) методом хиральной хроматографии СФХ с использованием следующих условий: хроматограф: препаративный хроматограф СФХ Waters 100; колонка: ChiralCel OD-H, 21 × 250 мм × 5 мкм; подвижная фаза: смесь 55% CO₂ и 45% метанола, содержащая 0,1% диэтиламина; условия потока: скорость 45 мл/мин, давление 120 бар, температура 30°C; длина волны детектора: 220 нм; впрыскиваемый объем: 1000 мкл, 1000 мг растворяли в 8 мл смеси MeOH и MeCN. Фракции, содержащие желательный продукт, объединяли и высушивали в процессе центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (0,36 г, 1,1 ммоль, выход 38%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ¹H (500 МГц, метанол-d₄) δ: 7,36-7,31 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 2H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 3H), 1,70-1,49 (m, 2H), 1,45-1,27 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 342,1; время удерживания: 0,857 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 8): чистота: >95%; время удерживания: 6,729 минут.

Стадия В. Промежуточное соединение 75В. Получение дигидрохлорида (6R)-6-(1-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридина (произвольное изображение абсолютной стереохимии)



(75B)

В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 75А (0,36 г, 1,1 ммоль), трет-бутил 3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,95 г, 4,2 ммоль), DCE (8 мл) и 1,4-диоксан (8 мл). В эту смесь добавляли изопропоксид титана(IV) (1,6 мл, 5,3 ммоль), сосуд продували азотом, закрывали крышкой и перемешивали при температуре 40°C. Через 18 часов смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,89 г, 4,2 ммоль), и реакцию продолжали. Через 3 часа реакционную смесь разделяли, используя водный раствор 10% KOH, насыщенный твердым хлоридом натрия (150 мл), и раствор 10% изопропанола в хлороформе (150 мл). Слои разделяли, водную фазу экстрагировали раствором 10% изопропанола в хлороформе (75 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (40 г силикагеля картридж, содержащий; фаза А = дихлорметан, В = метанол; градиент 30 минут от 0% фазы В до 20% фазы В; скорость потока = 80 мл/мин). Фракции, соответствующие желательному продукту, объединяли, концентрировали и высушивали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяли, используя MeOH (10 мл) и раствор 4 М HCl в диоксане (5 мл), и перемешивали. Через 15 минут растворитель концентрировали, остаток испаряли совместно с толуолом, и продукт высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г, 0,21 ммоль, выход 19%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ¹H (500 МГц, метанол-d₄) δ: 7,72-7,69 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,91 (d, J = 12,9 Гц, 6H), 3,79-3,67 (m, 5H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,29-3,06 (m, 6H), 2,31-2,01 (m, 8H), 1,92-1,77 (m, 4H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 451,1; время удерживания: 0,858 минут.

Стадия С. Примеры 75 и 76

В сосуд объемом 40 мл помещали промежуточное соединение 75В (60 мг, 0,12 ммоль), изобутиральдегид (41 мг, 0,57 ммоль), AcOH (7,2 мкл, 0,13 ммоль), сульфат

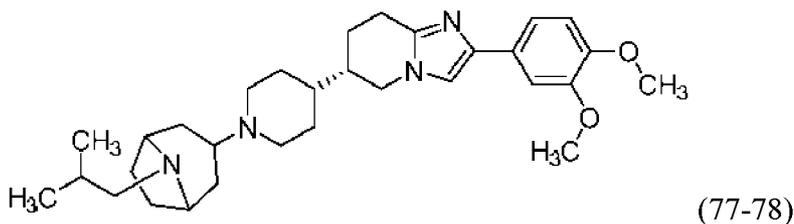
магния (210 мг, 1,7 ммоль) и DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (120 мг, 0,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали. Через 18 часов реакционную смесь разбавляли раствором 10% изопропанола в хлороформе (40 мл) и фильтровали. Фильтрат разделяли в водном растворе 10% КОН, насыщенном твердым хлоридом натрия (20 мл), и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали раствором 10% изопропанола в хлороформе (10 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенную изомерную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая ацетат аммония; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при содержании 10% фазы В, 10-60% фазы В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при содержании 100% фазы В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие соответствующие желательные продукты, объединяли и высушивали в процессе центробежного испарения.

В примере 75 соединение (28 мг, 0,055 ммоль, выход 46%) было выделено как первый элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,37-7,32 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,21 (br d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,62-3,47 (m, 1H), 3,26-3,13 (m, 2H), 3,10-2,93 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,72-2,59 (m, 1H), 2,49-2,31 (m, 3H), 1,91 (s, 5H), 1,78 (br d, J = 5,8 Гц, 7H), 1,65 (br d, J = 7,6 Гц, 2H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,38 (br d, J = 8,2 Гц, 3H), 0,91 (d, J = 6,4 Гц, 6H) (скрыт один протон). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 507,29; время удерживания: 0,98 минут; (метод 2): чистота: 94,2%; наблюдаемая масса: 506,99; время удерживания: 1,24 минут.

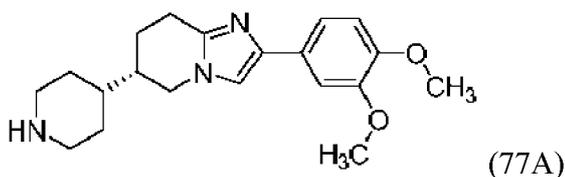
В примере 76 (25 мг, 0,049 ммоль, выход 41%) было выделено как второй элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,92-7,85 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,15-7,05 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,82 (d, J = 11,6 Гц, 6H), 3,55-3,41 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,04-2,91 (m, 2H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,28-1,72 (m, 12H), 1,71-1,34 (m, 5H), 0,97 (br d, J = 6,4 Гц, 6H) (скрыты два протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 507,01; время удерживания: 0,98 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 507,0; время удерживания: 1,47 минут.

Примеры 77 и 78

(6S)-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (произвольное изображение абсолютной стереохимии)

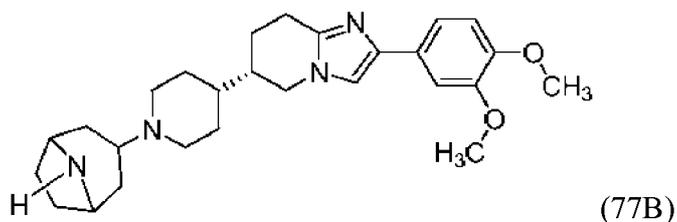


Стадия А. Промежуточное соединение 77А. Получение (S)-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридина (произвольное изображение абсолютной стереохимии)



Промежуточное соединение 77А было получено как второй элюируемый энантиомер в результате хирального разделения промежуточного соединения 31В (1,0 г, 2,9 ммоль) методом хиральной хроматографии СФХ с использованием следующих условий: хроматограф: препаративный хроматограф СФХ Waters 100; колонка: ChiralCel OD-H, 21 × 250 мм × 5 мкм; подвижная фаза: смесь 55% CO₂ и 45% метанола, содержащая 0,1% диэтиламина; условия потока: скорость 45 мл/мин, давление 120 бар, температура 30°C; длина волны детектора: 220 нм; впрыскиваемый объем: 1000 мкл, 1000 мг растворяли в 8 мл смеси MeOH и MeCN. Фракции, содержащие желательный продукт, объединяли и высушивали в процессе центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (0,33 г, 0,97 ммоль, выход 33%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ¹H (500 МГц, метанол-d₄) δ: 7,36-7,32 (m, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 6,98-6,91 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,81-2,67 (m, 3H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,98-1,81 (m, 3H), 1,71-1,53 (m, 2H), 1,47-1,32 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 342,1; время удерживания: 0,859 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 8): чистота: >95%; время удерживания: 16,297 минут.

Стадия В. Промежуточное соединение 77В. Получение дигидрохлорида (6S)-6-(1-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридина (произвольное изображение абсолютной стереохимии)



Промежуточное соединение 77B было синтезировано в соответствии с методами, описанными для получения промежуточного соединения 75B, с использованием промежуточного соединения 77A (0,33 г, 0,97 ммоль) в качестве исходного материала и получением указанного в заголовке соединения (0,10 г, 0,19 ммоль, выход 20%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 7,71-7,67 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (br s, 2H), 3,69 (br d, $J = 5,5$ Гц, 5H), 3,61 (br d, $J = 5,0$ Гц, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,14-3,01 (m, 3H), 2,45-1,98 (m, 6H), 1,92-1,74 (m, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 451,1; время удерживания: 0,857 минут.

Стадия С. Примеры 77 и 78

Соединения в примерах 77 и 78 были синтезированы в соответствии с методами, описанными для получения соединений в примерах 75 и 76, с использованием промежуточного соединения 77B (50 мг, 0,096 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенную изомерную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: XBridge C18, 200 мм \times 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая ацетат аммония; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при содержании 11% фазы В, 11-58% фазы В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при содержании 100% фазы В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие соответствующие желательные продукты, объединяли и высушивали в процессе центробежного испарения.

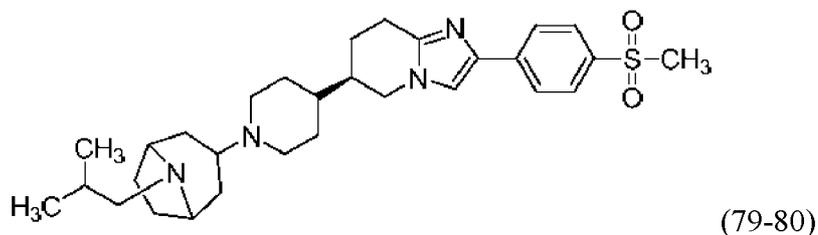
В примере 77 соединение (22 мг, 0,043 ммоль, выход 45%) было выделено как первый элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,36-7,31 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,76 (d, $J = 18,3$ Гц, 6H), 3,63-3,46 (m, 3H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,99-2,78 (m, 3H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 3H), 1,93-1,69 (m, 5H), 1,68-1,43 (m, 7H), 1,32-1,16 (m, 3H), 0,92-0,77 (m, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 95,8%; наблюдаемая масса: 507,05;

время удерживания: 1,01 минут; (метод 2): чистота: 96,6%; наблюдаемая масса: 507,02; время удерживания: 1,38 минут.

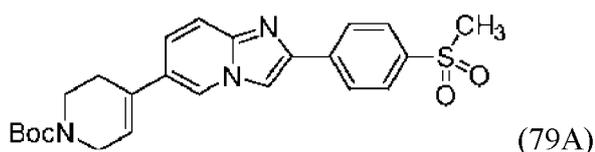
В примере 78 соединение (21 мг, 0,041 ммоль, выход 43%) было выделено как второй элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,35-7,32 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,19-3,05 (m, 5H), 2,91-2,78 (m, 3H), 2,71-2,61 (m, 3H), 2,41-2,28 (m, 3H), 2,03-1,88 (m, 6H), 1,77-1,58 (m, 8H), 1,23 (br s, 3H), 0,86 (br d, $J = 6,7$ Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 99,1%; наблюдаемая масса: 506,9; время удерживания: 0,94 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 506,9; время удерживания: 1,55 минут.

Примеры 79 и 80

(6R)-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин (произвольное изображение абсолютной стереохимии)

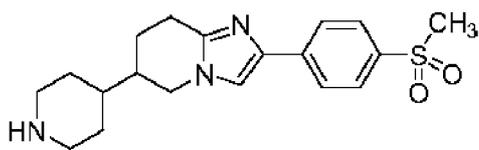


Стадия А. Промежуточное соединение 79А. Получение трет-бутил-4-(2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



Промежуточное соединение 79А было синтезировано в соответствии с методами, описанными для получения промежуточного соединения 1В (стадии А-В), с использованием 5-бромпиридин-2-амина (1,3 г, 7,5 ммоль) в качестве исходного материала, замещением 2-бром-1-(4-(метилсульфонил)фенил)этан-1-она соответствующим образом и получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 6,1 ммоль, выход по двум стадиям 81%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,60-8,56 (m, 1H), 8,53-8,47 (m, 1H), 8,25-8,18 (m, 2H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 2H), 6,36-6,26 (m, 1H), 4,05 (br s, 2H), 3,58 (br s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 454,1; время удерживания: 1,451 минут.

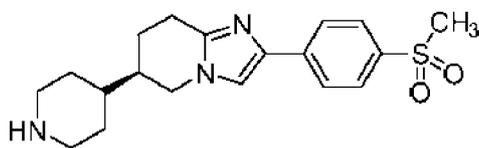
Стадия В. Промежуточное соединение 79В. Получение гидрохлорида 2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридина



(79B)

Промежуточное соединение 79В было синтезировано в соответствии с методами, описанными для получения промежуточного соединения 31В (стадии А-В), с использованием промежуточного соединения 79А (2,8 г, 6,1 ммоль) в качестве исходного материала и получением указанного в заголовке соединения (0,85 г, 2,1 ммоль, выход по двум стадиям 34%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 7,93 (s, 4H), 7,56-7,52 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,63 (br t, $J = 12,3$ Гц, 2H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,89 (br d, $J = 12,2$ Гц, 2H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 1H), 1,44-1,26 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 360,0; время удерживания: 0,752 минут.

Стадия С. Промежуточное соединение 79С. Получение (R)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридина (произвольное изображение абсолютной стереохимии)

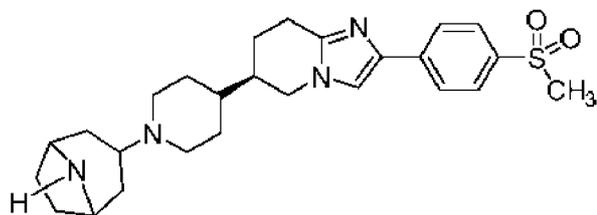


(79C)

Промежуточное соединение 79С было получено как первый элюируемый энантиомер в результате хирального разделения промежуточного соединения 79В (0,85 г, 2,4 ммоль) методом хиральной хроматографии СФХ с использованием следующих условий: хроматограф: хроматограф СФХ Berger; колонка: Chiral OD, 30 × 250 мм × 5 мкм; подвижная фаза: смесь 70% CO_2 и 30% EtOH, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 85 мл/мин.; длина волны детектора: 220 нм; впрыскиваемый объем: 650 мкл, 850 мг растворяли в 30 мл EtOH-DEA. Фракции, содержащие желательный продукт, объединяли и высушивали в процессе центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г, 0,97 ммоль, выход 41%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 7,96-7,89 (m, 4H), 7,57-7,53 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 1H), 3,14 (s, 4H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,60-1,51 (m, 1H), 1,42-1,30 (m, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 360,0;

время удерживания: 0,816 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 9): чистота: >99%; время удерживания: 12,01 минут.

Стадия D. Промежуточное соединение 79D. Получение дигидрохлорида (6R)-6-(1-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридина (произвольное изображение абсолютной стереохимии)



Промежуточное соединение 79D было синтезировано в соответствии с методами, описанными для получения промежуточного соединения 75B, с использованием промежуточного соединения 79C (0,35 г, 0,97 ммоль) в качестве исходного материала и получением указанного в заголовке соединения (0,50 г, 0,92 ммоль, выход 95%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,14-8,10 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,48-4,41 (m, 2H), 4,30-4,15 (m, 4H), 4,12-3,97 (m, 5H), 3,79-3,69 (m, 4H), 3,18-3,06 (m, 4H), 2,16-2,05 (m, 6H), 1,91-1,79 (m, 5H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод): наблюдаемая масса: 469,1; время удерживания: 0,825 минут.

Стадия E. Примеры 79 и 80

В примерах 79 и 80 соединения были синтезированы в соответствии с методами, описанными для получения соединений в примерах 75 и 76, с использованием промежуточного соединения 79D (110 мг, 0,20 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенную изомерную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: XBridge C18, 200 мм \times 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая ацетат аммония; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при содержании 12% фазы В, 12-52% фазы В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при содержании 100% фазы В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие соответствующие желательные продукты, объединяли и высушивали в процессе центробежного испарения.

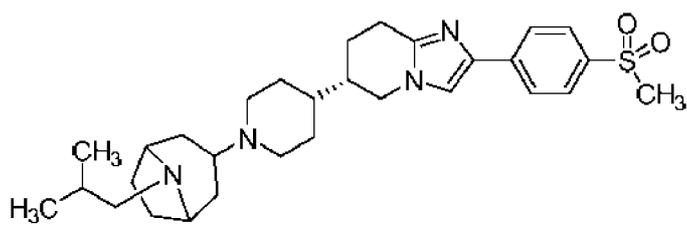
В примере 79 соединение (7,4 мг, 0,014 ммоль, выход 7%) было выделено как первый элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,97-7,92 (m, 2H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,72-7,65 (m, 1H), 4,20-4,04 (m, 1H), 3,79-3,60 (m, 1H), 3,49-3,32 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,98-2,84 (m, 3H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,16-1,96 (m, 5H), 1,89-1,73 (m, 4H), 1,72-1,42 (m,

10H), 1,25 (br s, 4H), 0,87 (d, J = 6,7 Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 93,1%; наблюдаемая масса: 524,93; время удерживания: 0,89 минут; (метод 2): чистота: 95,4%; наблюдаемая масса: 525,21; время удерживания: 1,17 минут.

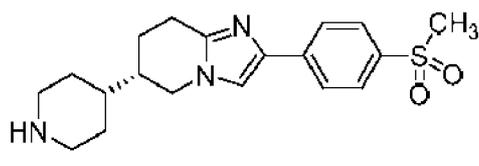
В примере 80 соединение (15 мг, 0,029 ммоль, выход 15%) было выделено как второй элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,94 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,85 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,68 (s, 1H), 4,18-4,07 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 1H), 3,19 (s, 5H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,76-2,62 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,03 (br s, 4H), 1,91 (br s, 3H), 1,86-1,49 (m, 11H), 1,25 (br s, 3H), 0,87 (br d, J = 6,4 Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 91,7%; наблюдаемая масса: 525,21; время удерживания: 0,89 минут; (метод 2): чистота: 90,7%; наблюдаемая масса: 525,21; время удерживания: 1,41 минут.

Примеры 81 и 82

(6S)-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин (произвольное изображение абсолютной стереохимии)



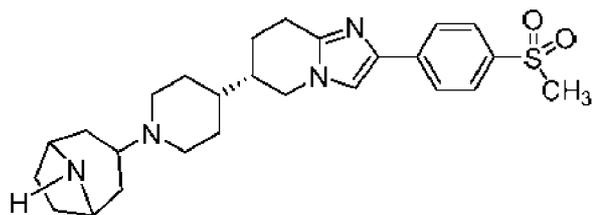
Стадия А. Промежуточное соединение 81А. Получение (S)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридина (произвольное изображение абсолютной стереохимии)



Промежуточное соединение 81А было получено как второй элюируемый энантиомер в результате хирального разделения промежуточного соединения 79В (0,85 г, 2,4 ммоль) методом хиральной хроматографии СФХ с использованием следующих условий: хроматограф: хроматограф СФХ Berger; колонка: Chiral OD, 30 × 250 мм × 5 мкм; подвижная фаза: смесь 70% CO₂ и 30% EtOH, содержащая 0,1% диэтиламина; скорость потока: 85 мл/мин.; длина волны детектора: 220 нм; впрыскиваемый объем: 650 мкл, 850 мг растворяли в 30 мл смеси EtOH и DEA. Фракции, содержащие желательный продукт, объединяли и высушивали в процессе центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г, 0,97 ммоль, выход 41%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 7,98-7,89 (m, 4H), 7,58-7,52 (m, 1H), 4,29-4,16

(m, 1H), 3,87-3,70 (m, 1H), 3,14 (s, 5H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,43-1,33 (m, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 360,0; время удерживания: 0,824 минут. Хиральный аналитический метод (метод СФХ 9): чистота: >99%; время удерживания: 16,21 минут.

Стадия В. Промежуточное соединение 81В. Получение дигидрохлорида (6S)-6-(1-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридина (произвольное изображение абсолютной стереохимии)



(81B)

Промежуточное соединение 81В было синтезировано в соответствии с методами, описанными для получения промежуточного соединения 75В, с использованием промежуточного соединения 81А (0,35 г, 0,97 ммоль) в качестве исходного материала и получением указанного в заголовке соединения (0,52 г, 0,96 ммоль, выход 99%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,15-8,08 (m, 2H), 8,02-7,94 (m, 3H), 4,47-4,41 (m, 1H), 4,29-4,17 (m, 3H), 4,12-4,05 (m, 5H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,37 (s, 4H), 3,16-3,08 (m, 3H), 2,14-2,08 (m, 7H), 1,89-1,83 (m, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 4): наблюдаемая масса: 469,1; время удерживания: 0,826 минут.

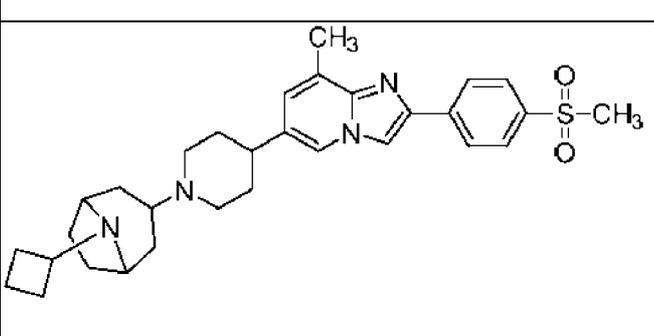
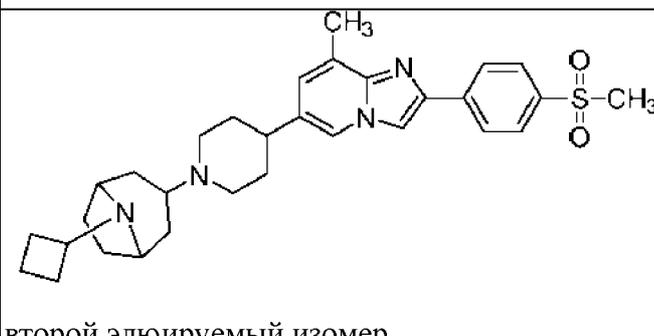
Стадия С. Примеры 81 и 82

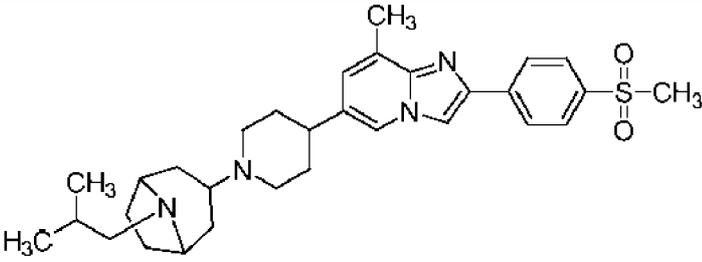
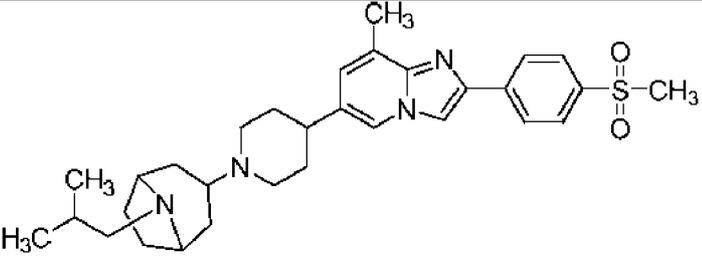
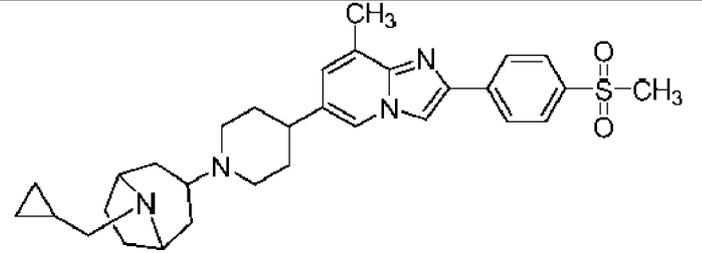
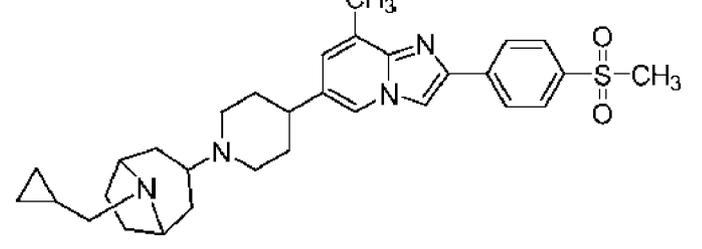
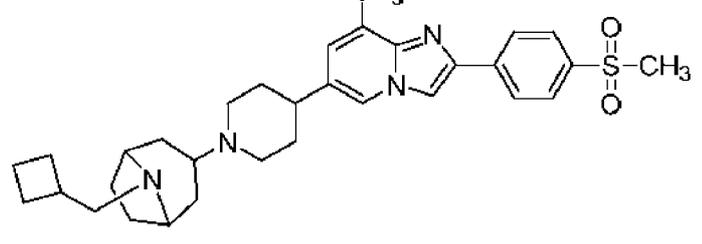
В примерах 81 и 81 соединения были синтезированы в соответствии с методами, описанными для получения соединений в примерах 75 и 76, с использованием промежуточного соединения 81В (100 мг, 0,19 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенную изомерную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: XBridge C18, 200 мм \times 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая ацетат аммония; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при содержании 0% фазы В, 0-30% фазы В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при содержании 100% фазы В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие соответствующие желательные продукты, объединяли и высушивали в процессе центробежного испарения.

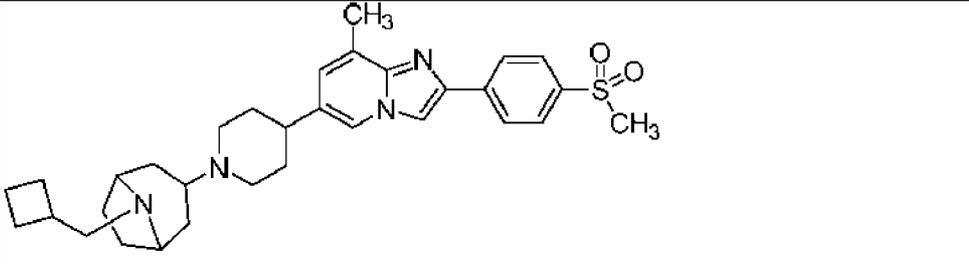
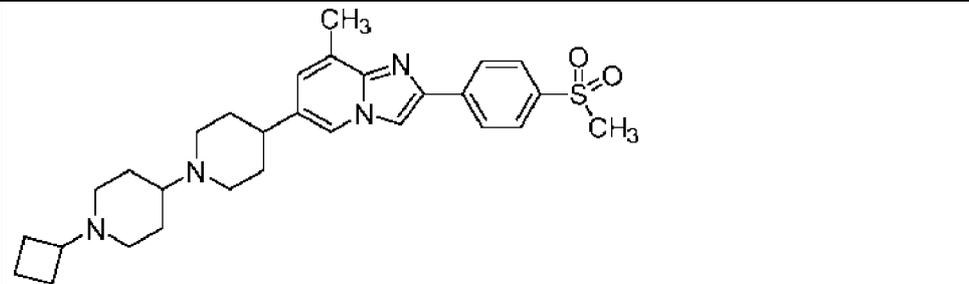
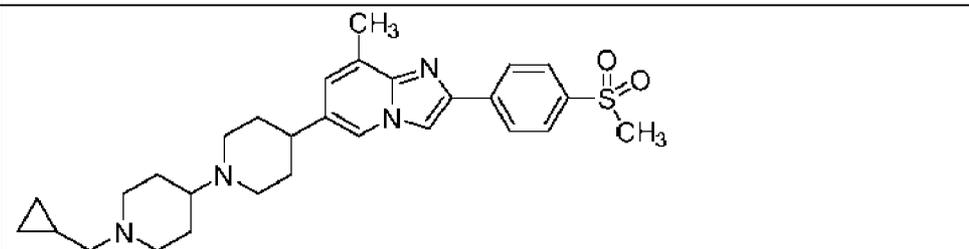
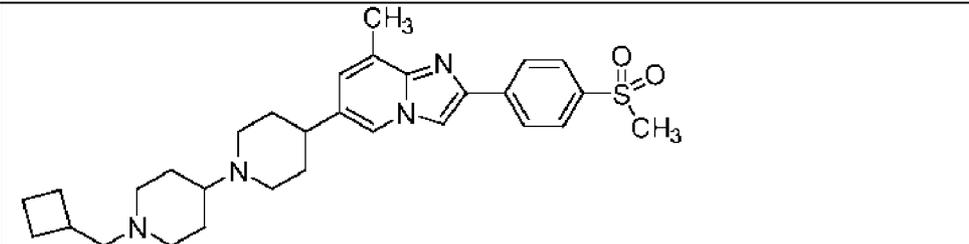
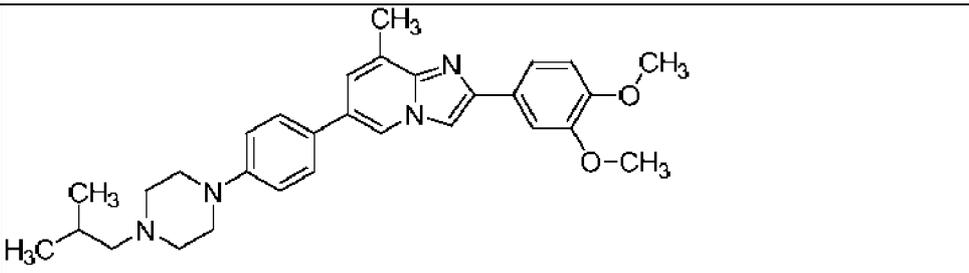
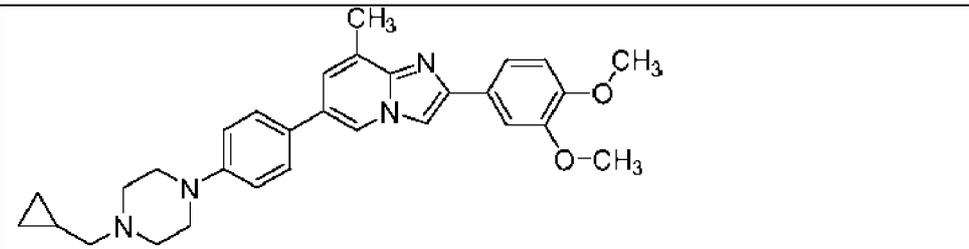
В примере 81 соединение (1,1 мг, 0,0021 ммоль, выход 1%) было выделено как первый элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,00-7,95 (m, 4H), 7,94-7,91 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 4,17-4,06 (m, 2H), 3,90-3,77 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,10-2,78 (m, 4H), 2,39-1,82 (m, 15H), 1,74-1,51 (m, 5H), 0,99 (br d, $J = 6,0$ Гц, 6H) (скрыты два протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 525,29; время удерживания: 0,86 минут; (метод 2): чистота: 87,3%; наблюдаемая масса: 525,31; время удерживания: 1,19 минут.

В примере 82 соединение (2,9 мг, 0,0055 ммоль, выход 3%) было выделено как второй элюируемый изомер. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,07 (s, 1H), 8,01 (br d, $J = 13,4$ Гц, 4H), 4,31-4,20 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,64-3,43 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,77 (br s, 4H), 2,31-2,18 (m, 2H), 2,16-1,86 (m, 9H), 1,77-1,48 (m, 4H), 0,97 (br d, $J = 6,4$ Гц, 6H) (скрыты четыре протона). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 524,97; время удерживания: 0,8 минут; (метод 2): чистота: 95,6%; наблюдаемая масса: 525,30; время удерживания: 1,42 минут.

В следующих примерах соединения были получены в соответствии с общими методами, описанными в настоящем документе, с использованием соответствующих исходных материалов, реагентов и условий.

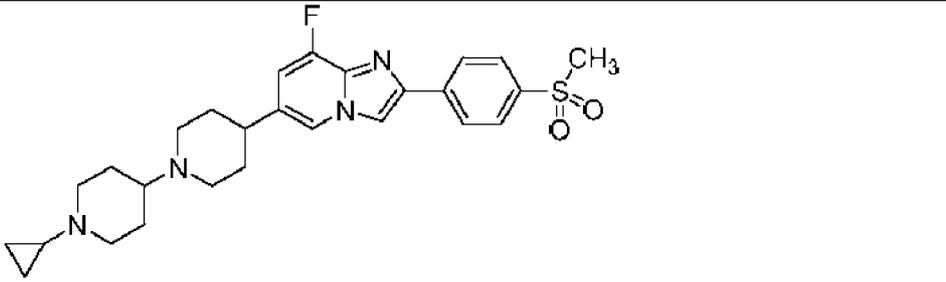
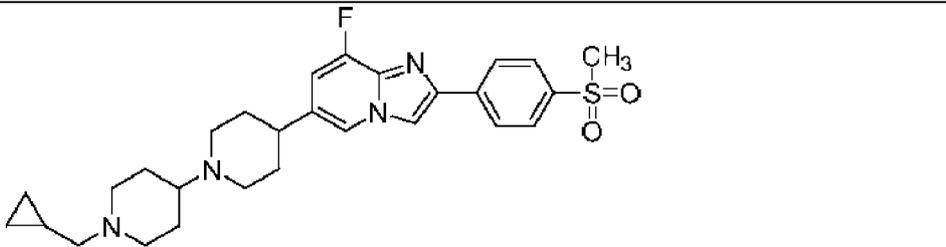
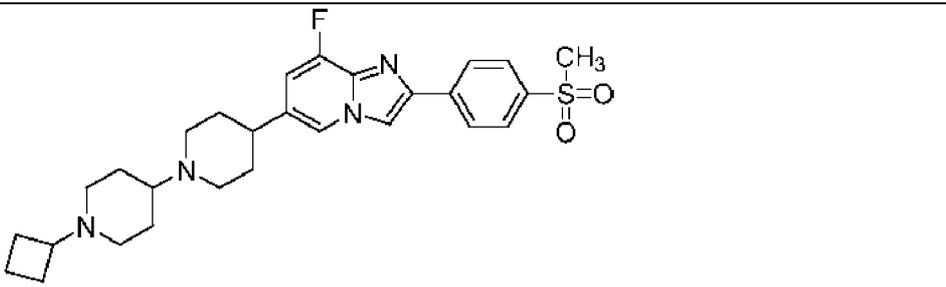
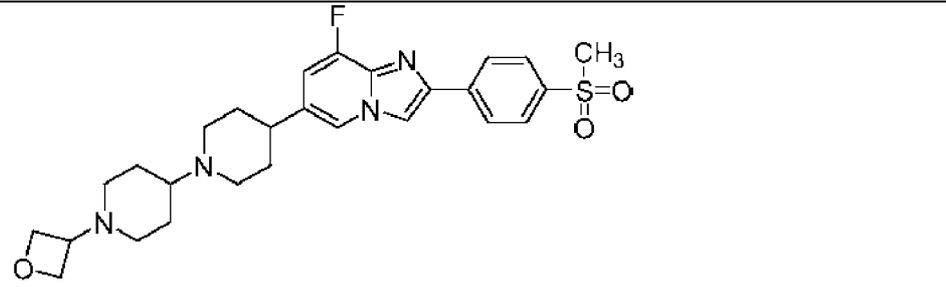
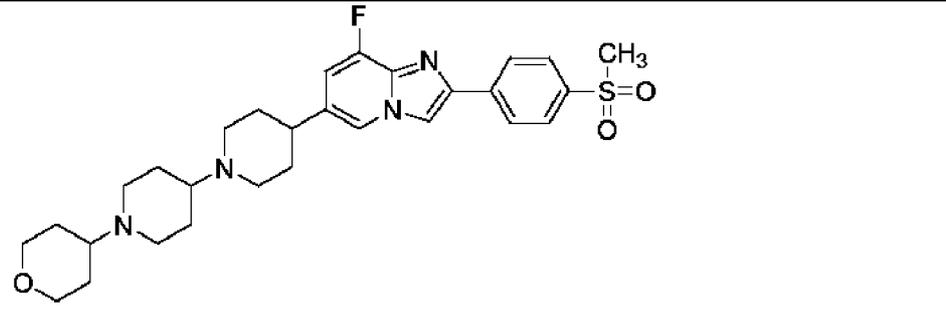
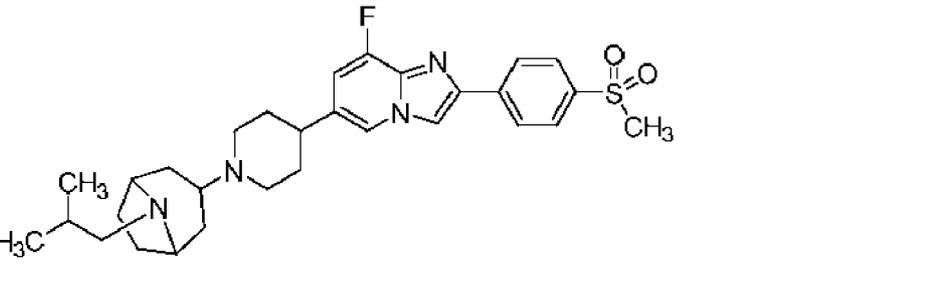
Номер примера	Структура	Метод
83	 <p>первый элюируемый изомер</p>	Пример 62
84	 <p>второй элюируемый изомер</p>	Пример 62

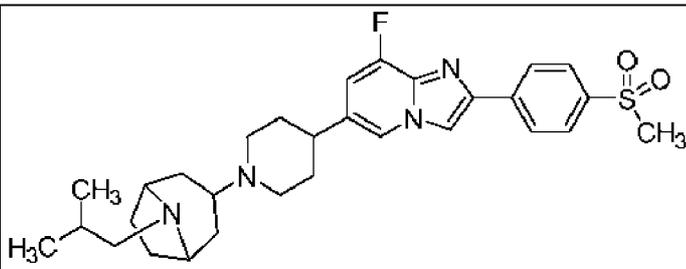
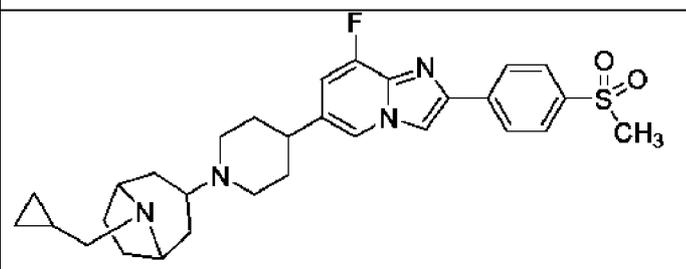
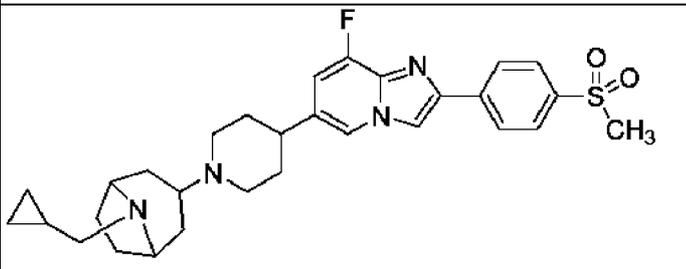
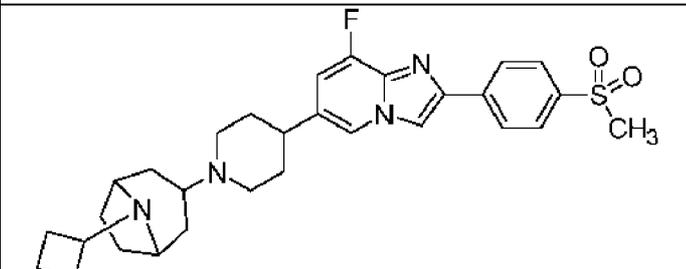
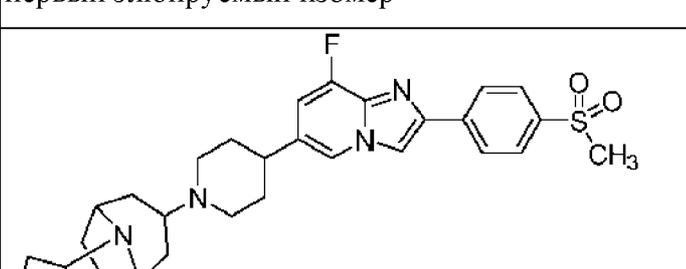
85	 <p>первый элюируемый изомер</p>	Пример 62
86	 <p>второй элюируемый изомер</p>	Пример 62
87	 <p>первый элюируемый изомер</p>	Пример 62
88	 <p>второй элюируемый изомер</p>	Пример 62
89	 <p>первый элюируемый изомер</p>	Пример 62

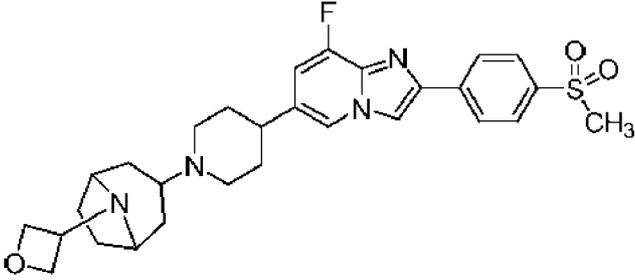
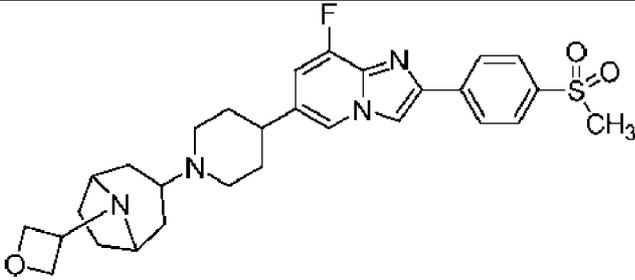
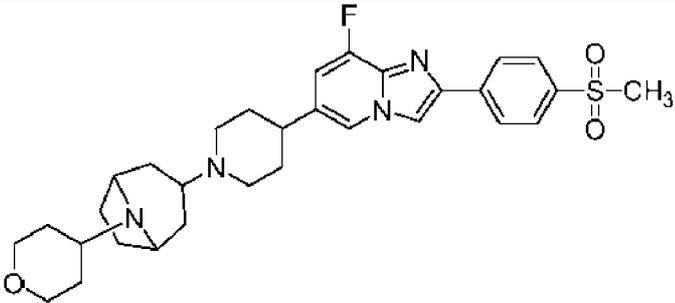
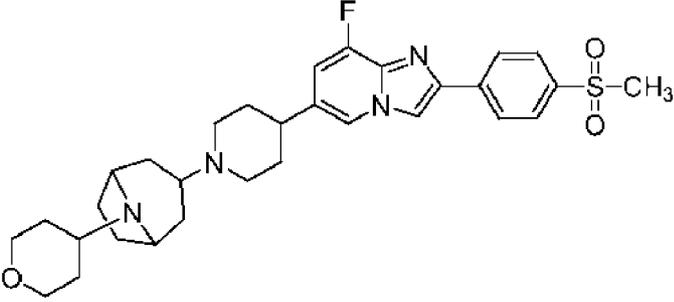
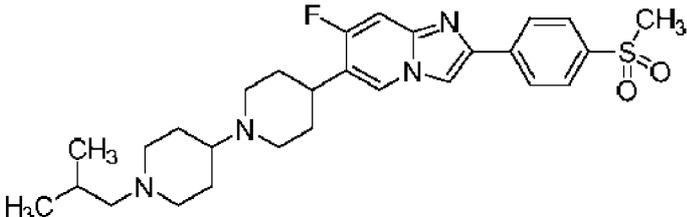
90	 <p>второй элюируемый изомер</p>	Пример 62
91		Пример 7
92		Пример 7
93		Пример 7
94		Пример 64
95		Пример 64

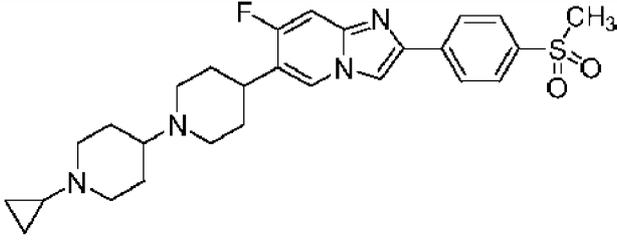
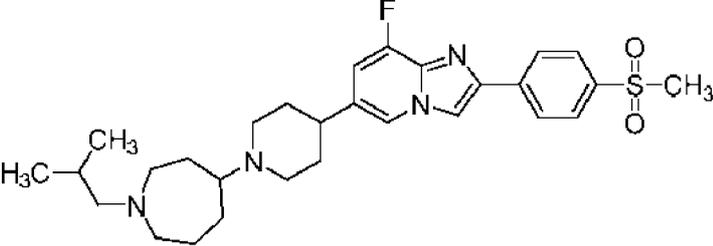
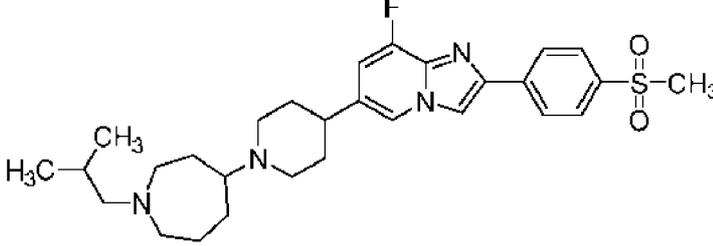
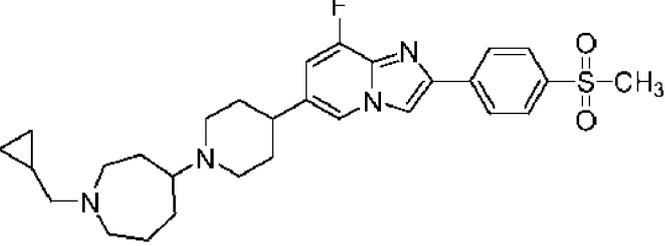
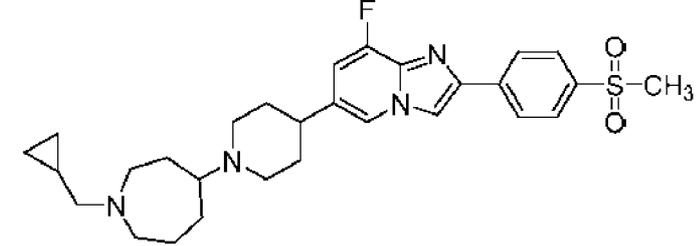
96	 <chem>CC(C)CN1CCN(C1)c2ccc(cc2)-c3cc(C)n4nc5ccc(OC)c(OC)c5n43</chem>	Пример 64
97	 <chem>C1CCN(C1)C2CCOCC2c3ccc(cc3)-c4cc(C)n5nc6ccc(OC)c(OC)c6n54</chem>	Пример 64
98	 <chem>COCN1CCN(C1)c2ccc(cc2)-c3cc(C)n4nc5ccc(OC)c(OC)c5n43</chem>	Пример 64
99	 <chem>CC(C)CCN1CCN(C1)c2ccc(cc2)-c3cc(C)n4nc5ccc(S(=O)(=O)C)c5n43</chem>	Пример 65
100	 <chem>C1CCN(C1)C2CC3CC3c4ccc(cc4)-c5cc(C)n6nc7ccc(S(=O)(=O)C)c7n65</chem>	Пример 65
101	 <chem>C1CCN(C1)C2CC3CC3c4ccc(cc4)-c5cc(C)n6nc7ccc(S(=O)(=O)C)c7n65</chem>	Пример 65

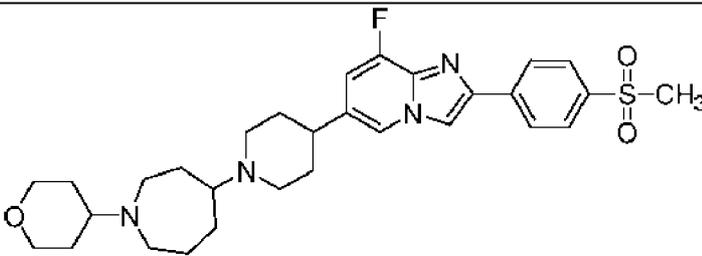
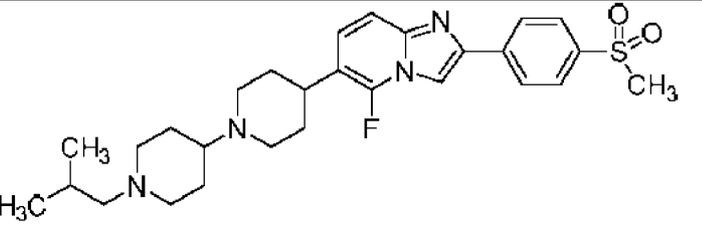
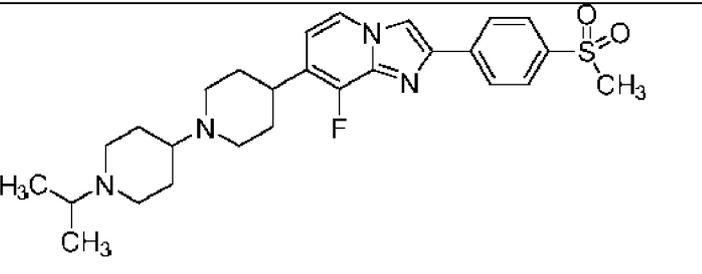
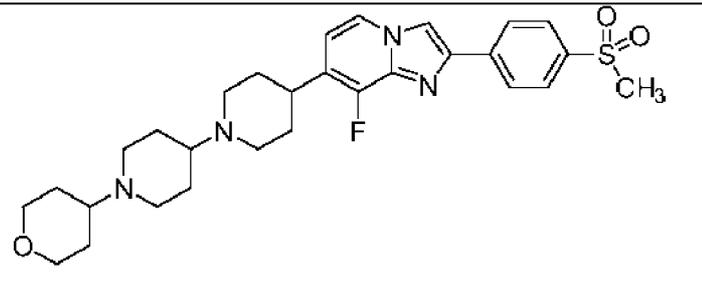
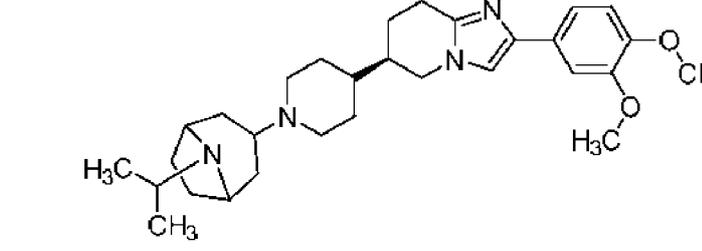
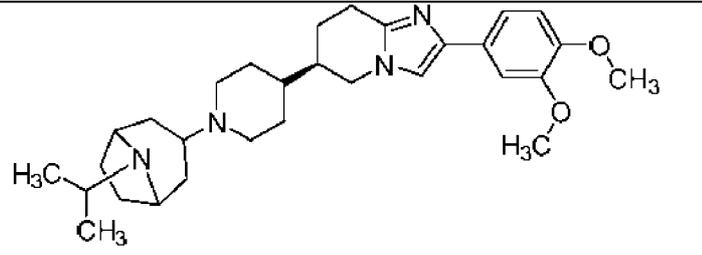
102	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C=C(C2)C3=CC=C(C=C3)N4CCN(CC4)C5=CC=CC=C5S(=O)(=O)C</chem>	Пример 65
103	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C=C(C2)C3=CC=C(C=C3)N4CCN(CC4)C5OC5</chem>	Пример 65
104	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C=C(C2)C3=CC=C(C=C3)N4CCN(CC4)C5OC5</chem>	Пример 65
105	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C=C(C2)C3=CC=C(C=C3)N4CCN(CC4)CCOC</chem>	Пример 65
106	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C=C(C2)C3=CC=C(C=C3)N4CCN(CC4)CC(C)(C)C</chem>	Пример 66
107	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C=C(C2)C3=CC=C(C=C3)N4CCN(CC4)CC(C)(C)C</chem>	Пример 67

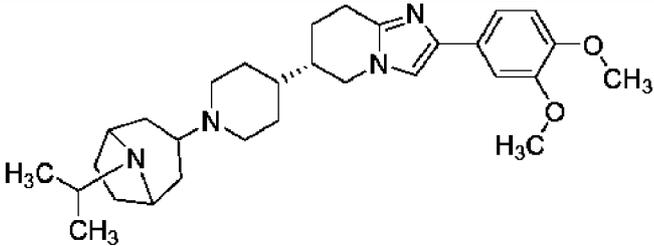
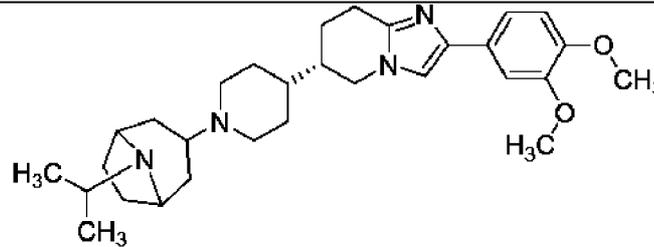
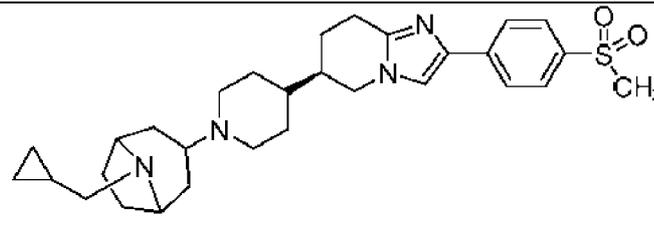
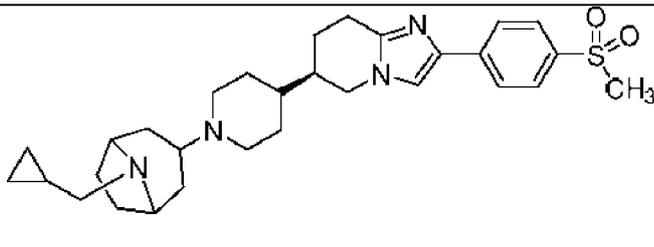
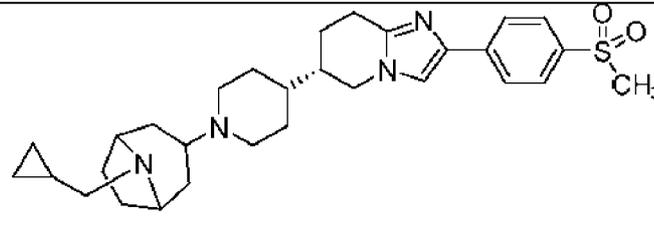
108		Пример 67
109		Пример 67
110		Пример 67
111		Пример 67
112		Пример 67
113	 <p data-bbox="304 1966 699 2002">первый элюируемый изомер</p>	Пример 68

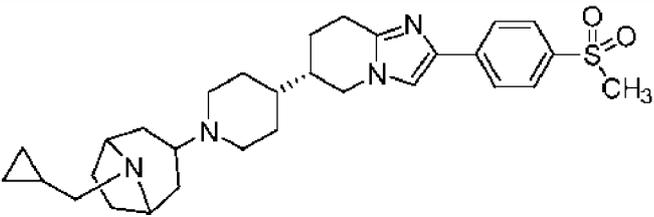
114	 <p>второй элюируемый изомер</p>	Пример 68
115	 <p>первый элюируемый изомер</p>	Пример 68
116	 <p>второй элюируемый изомер</p>	Пример 68
117	 <p>первый элюируемый изомер</p>	Пример 68
118	 <p>второй элюируемый изомер</p>	Пример 68

119	 <p>первый элюируемый изомер</p>	Пример 68
120	 <p>второй элюируемый изомер</p>	Пример 68
121	 <p>первый элюируемый изомер</p>	Пример 68
122	 <p>второй элюируемый изомер</p>	Пример 68
123		Пример 70

124		Пример 70
125	 <p>первый элюируемый энантиомер</p>	Пример 71
126	 <p>второй элюируемый энантиомер</p>	Пример 71
127	 <p>первый элюируемый энантиомер</p>	Пример 71
128	 <p>второй элюируемый энантиомер</p>	Пример 71
129	 <p>первый элюируемый энантиомер</p>	Пример 71

130	 <p>второй элюируемый энантиомер</p>	Пример 71
131		Пример 73
132		Пример 74
133		Пример 74
134	 <p>первый элюируемый изомер (произвольное изображение абсолютной стереохимии)</p>	Пример 75
135	 <p>второй элюируемый изомер (произвольное изображение абсолютной стереохимии)</p>	Пример 75

136	 <p>первый элюируемый изомер (произвольное изображение абсолютной стереохимии)</p>	Пример 77
137	 <p>второй элюируемый изомер (произвольное изображение абсолютной стереохимии)</p>	Пример 77
138	 <p>первый элюируемый изомер (произвольное изображение абсолютной стереохимии)</p>	Пример 79
139	 <p>второй элюируемый изомер (произвольное изображение абсолютной стереохимии)</p>	Пример 79
140	 <p>первый элюируемый изомер (произвольное изображение абсолютной стереохимии)</p>	Пример 81

141	 <p>второй элюируемый изомер (произвольное изображение абсолютной стереохимии)</p>	Пример 81
Номер примера	Метод аналитической ЖХ-МС, метод препаративной ВЭЖХ, выход и ЯМР ^1H	
83	<p>Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 532,94; время удерживания: 0,93 минут; (метод 2): чистота: 97,2%; наблюдаемая масса: 533,00; время удерживания: 1,35 минут. Препаративный метод 1: 13 мг, выход 14%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ: 8,48-8,43 (m, 1H), 8,26-8,16 (m, 3H), 8,02-7,91 (m, 2H), 7,17-7,04 (m, 1H), 3,72-3,42 (m, 4H), 3,37-3,28 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,04-2,93 (m, 2H), 2,74-2,59 (m, 2H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 3H), 1,85-1,77 (m, 4H), 1,62 (br s, 9H).</p>	
84	<p>Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 90,8%; наблюдаемая масса: 532,99; время удерживания: 0,93 минут; (метод 2): чистота: 95%; наблюдаемая масса: 533,29; время удерживания: 1,54 минут. Препаративный метод 1: 8,8 мг, выход 9%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ: 8,50-8,42 (m, 1H), 8,29-8,15 (m, 3H), 8,02-7,91 (m, 2H), 7,17-7,03 (m, 1H), 3,64-3,41 (m, 3H), 3,28-3,14 (m, 6H), 3,08-2,96 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,03-1,73 (m, 16H), 1,71-1,54 (m, 5H).</p>	
85	<p>Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 534,99; время удерживания: 0,94 минут; (метод 2): чистота: 98,3%; наблюдаемая масса: 535,29; время удерживания: 1,39 минут. Препаративный метод 1: 23 мг, выход 26%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ: 8,54-8,43 (m, 1H), 8,26-8,16 (m, 3H), 8,04-7,93 (m, 2H), 7,20-7,01 (m, 1H), 3,48-3,36 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,21-3,14 (m, 2H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,11 (br d, $J = 7,0$ Гц, 5H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,82 (br s, 4H), 1,69-1,46 (m, 10H), 0,91-0,86 (m, 6H) (скрыт один протон).</p>	
86	<p>Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97,6%; наблюдаемая масса: 535,30; время удерживания: 0,89 минут; (метод 2): чистота: 96,9%; наблюдаемая масса: 534,98; время удерживания: 1,49 минут. Препаративный метод 1: 14 мг, выход 16%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ: 8,55-8,42 (m, 1H), 8,31-8,14 (m, 3H), 8,06-7,92 (m, 2H), 7,18-7,01 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,02-1,52 (m, 20H), 0,88 (br d, $J = 6,4$ Гц, 6H) (скрыт один</p>	

	протон).
87	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 533,26; время удерживания: 0,93 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 533,28; время удерживания: 1,33 минут. Препаративный метод 1: 16 мг, выход 16%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,40-8,32 (m, 1H), 8,16-8,05 (m, 3H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,04-6,94 (m, 1H), 3,40-3,26 (m, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,59-2,47 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,86-1,66 (m, 6H), 1,59-1,38 (m, 8H), 0,78-0,68 (m, 1H), 0,42-0,29 (m, 2H), 0,08-0,09 (m, 2H) (скрыты три протона).
88	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,1%; наблюдаемая масса: 532,95; время удерживания: 0,88 минут; (метод 2): чистота: 97,6%; наблюдаемая масса: 533,02; время удерживания: 1,53 минут. Препаративный метод 1: 13 мг, выход 15%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,39-8,29 (m, 1H), 8,15-8,04 (m, 3H), 7,91-7,75 (m, 2H), 7,04-6,91 (m, 1H), 3,48-3,36 (m, 1H), 3,32-3,21 (m, 1H), 3,11 (s, 4H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,91-1,63 (m, 14H), 1,56-1,42 (m, 2H), 0,84-0,70 (m, 1H), 0,44-0,29 (m, 2H), 0,01 (br d, J = 4,3 Гц, 2H) (скрыты два протона).
89	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 547,01; время удерживания: 0,95 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 547,01; время удерживания: 1,41 минут. Препаративный метод 1: 24 мг, выход 27%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,46 (s, 1H), 8,26-8,12 (m, 3H), 7,97 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,08 (s, 1H), 3,65-3,46 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,11-3,03 (m, 1H), 3,01-2,92 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 4H), 2,49-2,35 (m, 5H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,08-1,73 (m, 8H), 1,73-1,48 (m, 5H), 1,40 (br d, J = 7,6 Гц, 2H).
90	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 547,03; время удерживания: 0,97 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 547,00; время удерживания: 1,66 минут. Препаративный метод 1: 8,7 мг, выход 10%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,46 (s, 1H), 8,28-8,14 (m, 3H), 7,97 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,09 (s, 1H), 3,70-3,53 (m, 9H), 3,22 (s, 6H), 2,48-2,32 (m, 4H), 2,07-1,90 (m, 5H), 1,83 (br s, 7H), 1,70-1,57 (m, 4H).
91	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 507,30; время удерживания: 0,84 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 507,00; время удерживания: 1,32 минут. Препаративный метод 2: 67 мг, выход 74%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,67-8,56 (m, 1H), 8,38-8,29 (m, 1H), 8,28-8,16 (m, 2H), 8,07-7,88 (m, 2H), 7,26-7,13 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,26 (s,

	2H), 3,22-3,12 (m, 1H), 3,01-2,91 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,22 (br d, J = 6,7 Гц, 6H), 2,06-1,86 (m, 3H), 1,84-1,62 (m, 2H) (скрыт один протон).
92	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 506,97; время удерживания: 0,85 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 507,29; время удерживания: 1,13 минут. Препаративный метод 2: 72 мг, выход 79%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,70-8,53 (m, 1H), 8,39-8,28 (m, 1H), 8,26-8,18 (m, 2H), 8,05-7,95 (m, 2H), 7,29-7,09 (m, 1H), 3,80-3,46 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,08-2,92 (m, 4H), 2,64-2,48 (m, 10H), 2,45-2,27 (m, 2H), 2,26-2,12 (m, 2H), 2,09-1,85 (m, 3H), 1,22-0,94 (m, 1H), 0,67 (br d, J = 7,3 Гц, 2H), 0,39 (br d, J = 4,3 Гц, 2H).
93	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 521,34; время удерживания: 0,89 минут; (метод 2): чистота: 97,9%; наблюдаемая масса: 521,00; время удерживания: 1,23 минут. Препаративный метод 1: 63 мг, выход 96%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,47 (s, 1H), 8,21 (br d, J = 9,2 Гц, 3H), 7,97 (br d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,09 (s, 1H), 3,57-3,35 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,47 (br s, 2H), 2,35-2,17 (m, 5H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,62 (br s, 12H), 1,51-1,36 (m, 2H).
94	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 485,23; время удерживания: 1,27 минут; (метод 2): чистота: 98,6%; наблюдаемая масса: 485,46; время удерживания: 2,33 минут. Препаративный метод 2: 60 мг, выход 65%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,89-8,82 (m, 1H), 8,58-8,48 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,21-7,10 (m, 4H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,67-3,28 (m, 3H), 3,23-3,13 (m, 1H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,51 (br d, J = 1,6 Гц, 6H), 2,22-2,06 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,6 Гц, 6H).
95	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,9%; наблюдаемая масса: 482,90; время удерживания: 1,28 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 482,94; время удерживания: 1,95 минут. Препаративный метод 1: 32 мг, выход 51%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,56-8,39 (m, 1H), 8,22-8,09 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 4H), 7,32-7,21 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 8,5, 4,3 Гц, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,36-3,24 (m, 1H), 3,11 (br s, 2H), 2,51-2,49 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,42-2,38 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 2H), 0,83-0,73 (m, 1H), 0,45-0,35 (m, 2H), 0,04-0,02 (m, 2H).
96	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 95,5%; наблюдаемая масса: 471,17; время удерживания: 1,24 минут; (метод 2): чистота: 96,7%; наблюдаемая масса: 471,17; время удерживания: 1,78 минут. Препаративный метод 1: 47 мг,

	выход 72%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,62-8,53 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,59-7,53 (m, 4H), 7,44-7,33 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 4,4 Гц, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,54-3,35 (m, 1H), 3,19 (br d, J = 4,0 Гц, 3H), 2,77-2,64 (m, 1H), 2,61 (s, 7H), 1,03 (d, J = 6,7 Гц, 6H).
97	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,2%; наблюдаемая масса: 513,23; время удерживания: 1,18 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 512,96; время удерживания: 1,88 минут. Препаративный метод 1: 11 мг, выход 17%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,60-8,55 (m, 1H), 8,33-8,25 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 2H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,86-3,77 (m, 4H), 3,19 (br s, 6H), 2,69-2,54 (m, 9H), 1,81-1,73 (m, 3H), 1,46-1,40 (m, 2H).
98	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,9%; наблюдаемая масса: 487,26; время удерживания: 1,18 минут; (метод 2): чистота: 97,6%; наблюдаемая масса: 487,32; время удерживания: 1,89 минут. Препаративный метод 1: 41 мг, выход 68%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,62-8,51 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,60-7,49 (m, 4H), 7,43-7,33 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,64-3,45 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,64-2,47 (m, 12H).
99	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 99,3%; наблюдаемая масса: 502,96; время удерживания: 1,09 минут; (метод 2): чистота: 98,6%; наблюдаемая масса: 503,16; время удерживания: 2,33 минут. Препаративный метод 1: 28 мг, выход 41%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,69-8,60 (m, 1H), 8,58-8,47 (m, 1H), 8,28-8,19 (m, 2H), 8,05-7,92 (m, 2H), 7,57 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,03 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 3,68-3,49 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,20-3,15 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,7 Гц, 6H).
100	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 501,21; время удерживания: 1,13 минут; (метод 2): чистота: 97,7%; наблюдаемая масса: 501,18; время удерживания: 1,89 минут. Препаративный метод 1: 25 мг, выход 36%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,54-8,48 (m, 1H), 8,43-8,35 (m, 1H), 8,14-8,03 (m, 2H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 1H), 6,97-6,87 (m, 2H), 3,32-3,17 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,68-2,53 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,39 (s, 2H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,16-1,03 (m, 1H), 0,87-0,70 (m, 2H), 0,40-0,32 (m, 2H), 0,07-0,02 (m, 2H).
101	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 96,8%; наблюдаемая масса: 515,23; время удерживания: 1,19 минут; (метод 2): чистота: 96,6%; наблюдаемая масса: 515,22; время удерживания: 1,95 минут. Препаративный метод 1: 41 мг,

	выход 57%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,67-8,61 (m, 1H), 8,57-8,50 (m, 1H), 8,28-8,20 (m, 2H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 3,64-3,45 (m, 6H), 3,28-3,15 (m, 6H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,94-1,63 (m, 7H).
102	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 501,27; время удерживания: 1,13 минут; (метод 2): чистота: 97%; наблюдаемая масса: 500,98; время удерживания: 2,07 минут. Препаративный метод 1: 35 мг, выход 51%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,23 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,98 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,57 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,02 (br d, J = 8,9 Гц, 2H), 3,69-3,56 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,15 (m, 3H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 2,39 (br s, 4H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H).
103	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 502,92; время удерживания: 1,04 минут; (метод 2): чистота: 96,7%; наблюдаемая масса: 502,94; время удерживания: 1,76 минут. Препаративный метод 1: 40 мг, выход 58%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,68-8,62 (m, 1H), 8,55-8,50 (m, 1H), 8,26-8,17 (m, 2H), 8,04-7,94 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,49-7,37 (m, 1H), 7,12-6,98 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,56-3,42 (m, 1H), 3,24 (s, 5H), 2,61 (s, 3H), 2,52 (br s, 2H), 2,43 (br s, 4H).
104	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 99,2%; наблюдаемая масса: 530,99; время удерживания: 1,02 минут; (метод 2): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 531,20; время удерживания: 1,72 минут. Препаративный метод 1: 36 мг, выход 50%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,66-8,60 (m, 1H), 8,58-8,50 (m, 1H), 8,29-8,19 (m, 2H), 8,04-7,95 (m, 2H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,09-6,96 (m, 2H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,55-3,37 (m, 2H), 3,24 (s, 4H), 3,19 (br s, 3H), 2,66-2,58 (m, 7H), 2,48-2,35 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,49-1,35 (m, 2H).
105	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 505,17; время удерживания: 1,05 минут; (метод 2): чистота: 98,9%; наблюдаемая масса: 505,12; время удерживания: 1,74 минут. Препаративный метод 1: 38 мг, выход 55%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,66-8,61 (m, 1H), 8,55-8,47 (m, 1H), 8,26-8,20 (m, 2H), 7,99 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,58 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,04 (br d, J = 8,9 Гц, 2H), 3,54-3,38 (m, 1H), 3,25 (d, J = 8,2 Гц, 4H), 3,22-3,14 (m, 2H), 2,60 (s, 11H) (скрыты три протона).
106	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 94,8%; наблюдаемая масса: 509,27; время удерживания: 0,9 минут; (метод 2): чистота: 97,6%; наблюдаемая

	масса: 509,27; время удерживания: 1,26 минут. Препаративный метод 1: 15 мг, выход 22%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,48 (s, 1H), 8,26 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,98 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,58-3,35 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,77 (br s, 4H), 1,57-1,45 (m, 2H), 0,85 (d, J = 6,4 Гц, 6H).
107	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 513,12; время удерживания: 0,93 минут; (метод 2): чистота: 94,9%; наблюдаемая масса: 513,23; время удерживания: 1,43 минут. Препаративный метод 2: 33 мг, выход 30%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,72-8,65 (m, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,26-8,19 (m, 2H), 8,05-7,95 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 1H), 3,77-3,41 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,20-2,83 (m, 4H), 2,59-2,48 (m, 7H), 2,36-1,89 (m, 9H), 0,97 (br d, J = 6,7 Гц, 6H) (скрыт один протон).
108	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,7%; наблюдаемая масса: 496,91; время удерживания: 0,91 минут; (метод 2): чистота: 98,2%; наблюдаемая масса: 497,22; время удерживания: 1,38 минут. Препаративный метод 2: 15 мг, выход 14%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,75-8,66 (m, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,27-8,20 (m, 2H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,21-3,08 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 9H), 2,37-2,25 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 2H), 2,03-1,82 (m, 4H), 0,97-0,89 (m, 2H), 0,87-0,77 (m, 2H).
109	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 99,3%; наблюдаемая масса: 511,20; время удерживания: 0,81 минут; (метод 2): чистота: 98,2%; наблюдаемая масса: 511,30; время удерживания: 1,30 минут. Препаративный метод 1: 48 мг, выход 49%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,59-8,53 (m, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 8,20-8,14 (m, 2H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 1H), 3,20 (s, 2H), 3,01-2,86 (m, 4H), 2,19 (br s, 3H), 2,10 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 1,88-1,73 (m, 6H), 1,67 (br s, 4H), 1,48-1,37 (m, 2H), 0,85-0,71 (m, 1H), 0,40 (br dd, J = 7,9, 1,2 Гц, 2H), 0,01 (br d, J = 4,6 Гц, 2H).
110	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 511,20; время удерживания: 0,97 минут; (метод 2): чистота: 97,4%; наблюдаемая масса: 511,20; время удерживания: 1,31 минут. Препаративный метод 1: 48 мг, выход 49%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,65-8,59 (m, 1H), 8,32-8,26 (m, 1H), 8,23 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,00 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,21 (br d, J = 3,4 Гц, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,88-1,56 (m, 9H), 1,51-1,35 (m, 2H).
111	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса:

	513,10; время удерживания: 0,96 минут; (метод 2): чистота: 97,8%; наблюдаемая масса: 513,30; время удерживания: 1,19 минут. Препаративный метод 1: 33 мг, выход 33%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,63-8,60 (m, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 8,26-8,20 (m, 2H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 2H), 4,43-4,38 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,20-3,16 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 3H), 2,83-2,71 (m, 4H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 4H), 1,87-1,81 (m, 5H).
112	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 96,9%; наблюдаемая масса: 541,10; время удерживания: 0,96 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 541,30; время удерживания: 1,19 минут. Препаративный метод 1: 52 мг, выход 50%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,65-8,60 (m, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 8,26-8,21 (m, 2H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,24 (s, 4H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H), 1,91 (s, 10H), 1,80-1,44 (m, 9H).
113	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 539,20; время удерживания: 1,03 минут; (метод 2): чистота: 97,3%; наблюдаемая масса: 539,30; время удерживания: 1,26 минут. Препаративный метод 1: 14 мг, выход 14%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,65-8,58 (m, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,29-7,18 (m, 1H), 3,25 (s, 4H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H), 2,15 (br d, $J = 7,3$ Гц, 4H), 1,94-1,79 (m, 7H), 1,68-1,48 (m, 7H), 0,95-0,83 (m, 6H).
114	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,9%; наблюдаемая масса: 539,20; время удерживания: 1,02 минут; (метод 2): чистота: 96%; наблюдаемая масса: 539,30; время удерживания: 1,5 минут. Препаративный метод 1: 9,2 мг, выход 9%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,68-8,57 (m, 1H), 8,33-8,26 (m, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 8,04-7,93 (m, 2H), 7,32-7,18 (m, 1H), 3,25 (s, 4H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,12 (br d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,97 (br s, 2H), 1,94-1,57 (m, 17H), 0,89 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H).
115	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 537,30; время удерживания: 1,06 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 537,40; время удерживания: 1,28 минут. Препаративный метод 1: 11 мг, выход 11%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,49-8,43 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 8,08-8,05 (m, 2H), 7,87-7,81 (m, 2H), 7,14-7,03 (m, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,26 (br d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,74 (s, 6H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,56 (br s, 2H), 1,46 (br d, $J = 8,5$ Гц, 5H), 0,79-0,68 (m, 1H), 0,32 (br d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 0,01 (br d, $J = 4,6$ Гц, 2H) (скрыт один протон).
116	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 95,8%; наблюдаемая масса:

	537,20; время удерживания: 0,96 минут; (метод 2): чистота: 95,3%; наблюдаемая масса: 537,20; время удерживания: 1,56 минут. Препаративный метод 1: 9,2 мг, выход 9%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,50-8,44 (m, 1H), 8,19-8,13 (m, 1H), 8,11-8,06 (m, 2H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,21 (br d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,83 (br s, 2H), 1,78-1,61 (m, 12H), 1,49 (br d, J = 9,5 Гц, 3H), 0,78-0,70 (m, 1H), 0,33 (br d, J = 7,6 Гц, 2H), 0,01 (br d, J = 4,0 Гц, 2H) (скрыт один протон).
117	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 537,30; время удерживания: 1,05 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 537,40; время удерживания: 1,27 минут. Препаративный метод 1: 13 мг, выход 13%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,64-8,57 (m, 1H), 8,31-8,26 (m, 1H), 8,25-8,19 (m, 2H), 8,04-7,95 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,93-1,78 (m, 10H), 1,73-1,52 (m, 9H).
118	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97,7%; наблюдаемая масса: 537,30; время удерживания: 1,05 минут; (метод 2): чистота: 99,4%; наблюдаемая масса: 537,30; время удерживания: 1,45 минут. Препаративный метод 1: 9,2 мг, выход 9%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,67-8,56 (m, 1H), 8,35-8,28 (m, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 8,05-7,95 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 1H), 3,25 (s, 4H), 3,15-3,03 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,04-1,75 (m, 19H), 1,73-1,56 (m, 4H) (скрыт один протон).
119	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 94%; наблюдаемая масса: 539,40; время удерживания: 0,96 минут; (метод 2): чистота: 92,9%; наблюдаемая масса: 539,30; время удерживания: 1,24 минут. Препаративный метод 1: 5,3 мг, выход 5%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,65-8,59 (m, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 8,25-8,21 (m, 2H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,32-7,18 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,17-3,07 (m, 2H), 3,07-2,93 (m, 2H), 2,73-2,59 (m, 1H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,97-1,73 (m, 7H), 1,70-1,47 (m, 7H).
120	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 89,8%; наблюдаемая масса: 539,40; время удерживания: 0,97 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 539,30; время удерживания: 1,25 минут. Препаративный метод 1: 6,1 мг, выход 6%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,66-8,58 (m, 1H), 8,32-8,27 (m, 1H), 8,26-8,19 (m, 2H), 8,06-7,94 (m, 2H), 7,30-7,14 (m, 1H), 4,57-4,50 (m, 2H), 4,34-4,21 (m, 2H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,46-2,37 (m, 1H), 1,97-1,81 (m, 5H), 1,78-1,47 (m, 8H) (скрыты четыре протона).
121	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97,2%; наблюдаемая масса:

	567,30; время удерживания: 1,04 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 567,30; время удерживания: 1,21 минут. Препаративный метод 1: 19 мг, выход 18%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,65-8,60 (m, 1H), 8,32-8,26 (m, 1H), 8,25-8,21 (m, 2H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 2H), 3,39-3,28 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,79-2,62 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,91 (s, 4H), 1,88-1,74 (m, 6H), 1,72-1,47 (m, 8H), 1,38-1,24 (m, 2H).
122	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 567,30; время удерживания: 1,03 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 567,40; время удерживания: 1,35 минут. Препаративный метод 1: 11 мг, выход 11%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,67-8,57 (m, 1H), 8,36-8,29 (m, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 2H), 3,25 (s, 4H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 1H), 1,98-1,76 (m, 15H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 2H) (скрыты четыре протона).
123	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 512,97; время удерживания: 0,89 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 512,96; время удерживания: 1,39 минут. Препаративный метод 1: 31 мг, выход 35%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,54-8,51 (m, 1H), 8,50-8,46 (m, 1H), 8,21-8,14 (m, 2H), 7,98 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,50-7,42 (m, 1H), 3,47-3,32 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,84-2,61 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 3H), 2,15-1,83 (m, 5H), 1,77 (br s, 5H), 1,59-1,43 (m, 3H), 0,86 (br d, J = 6,4 Гц, 6H).
124	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 497,19; время удерживания: 0,78 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 497,12; время удерживания: 1,29 минут. Препаративный метод 2: 1,5 мг, выход 1%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,58-8,55 (m, 1H), 8,54-8,49 (m, 1H), 8,23-8,17 (m, 2H), 8,04-7,94 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 1H), 3,65-3,51 (m, 1H), 3,48-3,33 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,17-3,09 (m, 1H), 3,00 (s, 4H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,44-1,87 (m, 7H), 1,32-1,20 (m, 1H), 0,96-0,69 (m, 4H) (скрыты три протона).
125	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 527,20; время удерживания: 1,03 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 527,20; время удерживания: 1,2 минут. Препаративный метод 1: 23 мг, выход 11%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,67-8,52 (m, 1H), 8,33-8,14 (m, 3H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,30-7,14 (m, 1H), 3,74-3,51 (m, 8H), 3,22 (s, 3H), 2,84 (br d, J = 8,2 Гц, 2H), 2,74-2,59 (m, 2H), 2,33 (br s, 2H), 2,17 (br d, J = 4,6 Гц, 2H), 1,85-1,42 (m, 7H), 0,83 (br d, J = 5,2 Гц, 6H). Хиральный аналитический метод (метод СФХ 7): чистота: >95%; время удерживания: 10,91 минут.

126	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97,6%; наблюдаемая масса: 527,20; время удерживания: 1,03 минут; (метод 2): чистота: 97,9%; наблюдаемая масса: 527,20; время удерживания: 1,2 минут. Препаративный метод 1: 22 мг, выход 10%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,64-8,54 (m, 1H), 8,29-8,14 (m, 3H), 8,07-7,94 (m, 2H), 7,29-7,12 (m, 1H), 3,66 (br s, 5H), 3,22 (br s, 3H), 2,92-2,79 (m, 2H), 2,55 (br s, 3H), 2,36-2,27 (m, 2H), 2,16 (br d, J = 4,3 Гц, 2H), 1,85-1,72 (m, 4H), 1,71-1,41 (m, 5H), 0,88-0,78 (m, 6H). Хиральный аналитический метод (метод СФХ 7): чистота: >95%; время удерживания: 15,44 минут.
127	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98%; наблюдаемая масса: 525,20; время удерживания: 0,93 минут; (метод 2): чистота: 95,6%; наблюдаемая масса: 525,30; время удерживания: 1,22 минут. Препаративный метод 1: 5,8 мг, выход 3%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,60-8,49 (m, 1H), 8,23-8,18 (m, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,21-7,08 (m, 1H), 3,64-3,40 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,82-2,68 (m, 3H), 2,58 (br s, 3H), 2,29-2,18 (m, 4H), 1,87-1,36 (m, 11H), 0,75 (br d, J = 6,1 Гц, 1H), 0,41-0,33 (m, 2H), 0,01 (br d, J = 4,9 Гц, 2H). Хиральный аналитический метод (метод СФХ 4): чистота: >99%; время удерживания: 12,83 минут.
128	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 525,10; время удерживания: 1,02 минут; (метод 2): чистота: 99,3%; наблюдаемая масса: 525,30; время удерживания: 1,22 минут. Препаративный метод 1: 14 мг, выход 6%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,56 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,25-8,21 (m, 1H), 8,19-8,13 (m, 2H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,56 (br s, 4H), 2,25 (br d, J = 6,1 Гц, 4H), 1,84 (s, 4H), 1,79-1,41 (m, 9H), 0,82-0,73 (m, 1H), 0,38 (br d, J = 7,3 Гц, 2H), 0,01 (br d, J = 4,6 Гц, 2H). Хиральный аналитический метод (метод СФХ 4): чистота: >95%; время удерживания: 16,01 минут.
129	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 555,10; время удерживания: 0,97 минут; (метод 2): чистота: 99,2%; наблюдаемая масса: 555,10; время удерживания: 1,18 минут. Препаративный метод 1: 21 мг, выход 9%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,66-8,58 (m, 1H), 8,36-8,20 (m, 3H), 8,08-7,94 (m, 2H), 7,24 (br d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,87 (br d, J = 9,5 Гц, 2H), 3,25 (br s, 7H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,78-2,57 (m, 7H), 2,44-2,28 (m, 2H), 1,93-1,34 (m, 12H). Хиральный аналитический метод (метод СФХ 2): чистота: >95%; время удерживания: 16,52 минут.
130	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса:

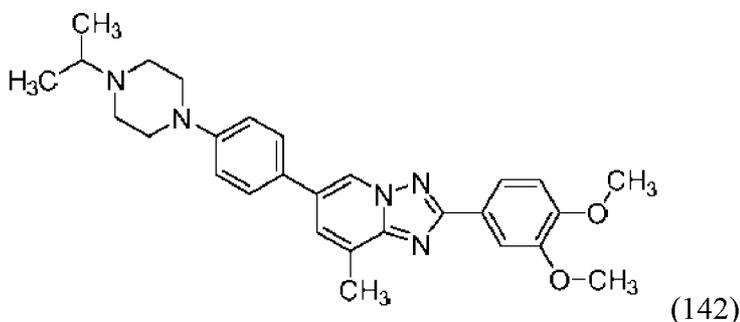
	555,10; время удерживания: 0,97 минут; (метод 2): чистота: 99,2%; наблюдаемая масса: 555,10; время удерживания: 1,18 минут. Препаративный метод 1: 17 мг, выход 7%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,70-8,58 (m, 1H), 8,36-8,20 (m, 3H), 8,07-7,93 (m, 2H), 7,29-7,18 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 2H), 3,56-3,15 (m, 7H), 2,87 (br d, $J = 1,8$ Гц, 2H), 2,78-2,57 (m, 6H), 2,45-2,29 (m, 2H), 1,93-1,35 (m, 13H). Хиральный аналитический метод (метод СФХ 2): чистота: >95%; время удерживания: 26,47 минут.
131	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 513,50; время удерживания: 1,06 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 513,50; время удерживания: 1,7 минут. Препаративный метод 1: 29 мг, выход 29%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,57-8,51 (m, 1H), 8,32-8,27 (m, 1H), 7,87 (br d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 1H), 3,19 (br d, $J = 5,2$ Гц, 5H), 3,01-2,95 (m, 3H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,44-2,39 (m, 1H), 1,91 (br s, 3H), 1,86-1,80 (m, 5H), 1,60-1,53 (m, 3H), 1,19-1,13 (m, 2H), 0,84 (br d, $J = 5,8$ Гц, 6H).
132	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 499,20; время удерживания: 0,79 минут; (метод 2): чистота: 93,8%; наблюдаемая масса: 499,30; время удерживания: 1,1 минут. Препаративный метод 2: 53 мг, выход 46%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,68 (br d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,49-8,44 (m, 1H), 8,24 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 8,01 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,89-6,80 (m, 1H), 3,65-3,47 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,53 (br d, $J = 19,5$ Гц, 5H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,25-1,97 (m, 5H), 1,96-1,78 (m, 1H), 1,27 (br d, $J = 6,4$ Гц, 6H) (скрыты четыре протона).
133	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 94%; наблюдаемая масса: 541,30; время удерживания: 0,9 минут; (метод 2): чистота: 98,1%; наблюдаемая масса: 541,20; время удерживания: 1,23 минут. Препаративный метод 1: 1,9 мг, выход 2%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,66-8,62 (m, 1H), 8,43-8,39 (m, 1H), 8,27-8,21 (m, 2H), 8,03-7,98 (m, 2H), 6,98-6,86 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,64-3,47 (m, 4H), 3,24 (s, 5H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,35 (s, 2H), 2,08-1,62 (m, 11H), 1,60-1,39 (m, 4H).
134	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 87,6%; наблюдаемая масса: 493,11; время удерживания: 0,97 минут; (метод 2): чистота: 97,5%; наблюдаемая масса: 493,33; время удерживания: 1,1 минут. Препаративный метод 1: 1,2 мг, выход 2%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,35-7,32 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,75 (d, $J = 18,3$ Гц, 6H), 3,50-3,42 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 3H), 2,78-2,59 (m, 2H), 1,99 (br d, $J = 9,5$ Гц, 3H),

	1,87-1,38 (m, 14H), 1,23 (br s, 4H), 1,00 (br d, J = 6,1 Гц, 6H).
135	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 90,9%; наблюдаемая масса: 493,00; время удерживания: 0,9 минут; (метод 2): чистота: 98,3%; наблюдаемая масса: 493,03; время удерживания: 1,32 минут. Препаративный метод 1: 4,6 мг, выход 7%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,33 (s, 1H), 7,29 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,94-1,58 (m, 13H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,34-1,18 (m, 3H), 1,04 (br d, J = 6,1 Гц, 6H) (скрыты два протона).
136	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 95,3%; наблюдаемая масса: 493,35; время удерживания: 0,90 минут; (метод 2): чистота: 98,5%; наблюдаемая масса: 493,04; время удерживания: 1,12 минут. Препаративный метод 1: 15 мг, выход 31%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,33 (s, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,20 (dd, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,76 (d, J = 18,0 Гц, 6H), 3,66-3,44 (m, 1H), 2,92 (br d, J = 9,5 Гц, 4H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,02 (br dd, J = 10,1, 1,8 Гц, 3H), 1,88 (s, 2H), 1,84-1,70 (m, 4H), 1,69-1,57 (m, 3H), 1,57-1,39 (m, 5H), 1,31-1,18 (m, 3H), 1,08-0,92 (m, 6H).
137	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,5%; наблюдаемая масса: 493,05; время удерживания: 0,9 минут; (метод 2): чистота: 97,8%; наблюдаемая масса: 492,99; время удерживания: 1,31 минут. Препаративный метод 1: 25 мг, выход 52%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,35-7,33 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,96-6,87 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 1H), 3,76 (d, J = 18,3 Гц, 6H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,93-1,60 (m, 15H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,24 (br s, 3H), 1,02 (br d, J = 6,1 Гц, 6H).
138	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 95,1%; наблюдаемая масса: 522,92; время удерживания: 0,85 минут; (метод 2): чистота: 91,1%; наблюдаемая масса: 523,20; время удерживания: 1,11 минут. Препаративный метод 1: 8,8. мг, выход 8%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,86 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,77 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,86-2,75 (m, 3H), 2,67-2,56 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,01-1,88 (m, 3H), 1,77-1,63 (m, 4H), 1,60-1,38 (m, 8H), 1,27-1,03 (m, 4H), 0,81-0,70 (m, 1H), 0,35 (br d, J = 7,6 Гц, 2H), 0,01 (br d, J = 4,3 Гц, 2H).
139	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 95,9%; наблюдаемая масса: 523,19; время удерживания: 0,88 минут; (метод 2): чистота: 94,5%; наблюдаемая

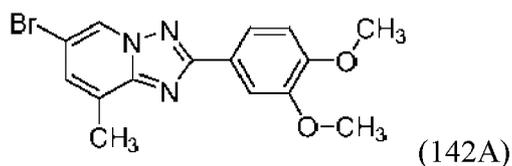
	масса: 523,20; время удерживания: 1,32 минут. Препаративный метод 1: 12 мг, выход 11%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,89-7,83 (m, 2H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,65-7,54 (m, 1H), 4,11-3,96 (m, 1H), 3,67-3,52 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 3,11 (s, 4H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,70-2,53 (m, 1H), 2,12 (br d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,80 (s, 4H), 1,75-1,54 (m, 9H), 1,52-1,39 (m, 2H), 1,24-1,11 (m, 3H), 0,82-0,67 (m, 1H), 0,38-0,32 (m, 2H), 0,01 (br d, $J = 4,3$ Гц, 2H).
140	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 523,01; время удерживания: 0,92 минут; (метод 2): чистота: 98,8%; наблюдаемая масса: 523,03; время удерживания: 1,18 минут. Препаративный метод 1: 8,6 мг, выход 9%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,84-7,79 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,60-7,52 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,50-3,31 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,83-2,72 (m, 3H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 2H), 1,92 (br d, $J = 7,9$ Гц, 3H), 1,80-1,69 (m, 5H), 1,64 (br s, 2H), 1,57-1,36 (m, 7H), 1,19-1,07 (m, 3H), 0,74 (br s, 1H), 0,34 (br d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 0,01 (br d, $J = 4,3$ Гц, 2H).
141	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 94,9%; наблюдаемая масса: 523,08; время удерживания: 0,91 минут; (метод 2): чистота: 98,7%; наблюдаемая масса: 523,03; время удерживания: 1,36 минут. Препаративный метод 1: 6,2 мг, выход 6%; ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,87 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,78 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 4,12-3,98 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,12 (s, 4H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,10 (br d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,87-1,54 (m, 13H), 1,51-1,38 (m, 2H), 1,17 (br s, 3H), 0,74 (br s, 1H), 0,42-0,32 (m, 2H), 0,06-0,03 (m, 2H).

Пример 142

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Стадия А. Промежуточное соединение 142А. Получение 6-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина



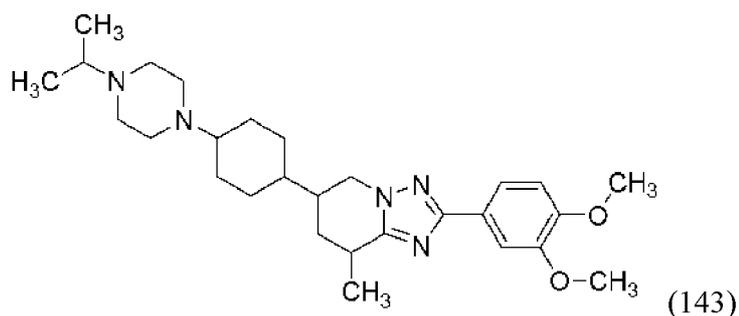
Промежуточное соединение 142A соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения промежуточного соединения 60А, с использованием 5-бром-3-метилпиридин-2-амина (1,0 г, 5,6 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 80 г силикагеля; фаза А = гексан, фаза В = этилацетат; градиент 30 минут от 0% фазы В до 100% фазы В; скорость потока = 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 3,8 ммоль, выход 67%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ^1H (500 МГц, хлороформ-d) δ : 8,53-8,59 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 347,8; время удерживания: 0,99 минут.

Стадия В. Пример 142

В сосуд объемом 20 мл помещали промежуточное соединение 142А (17 мг, 0,050 ммоль), 1-изопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (17 мг, 0,050 ммоль), а затем 1,4-диоксан (3 мл) и раствор 2 М фосфата калия (88 мкл, 0,18 ммоль). Сосуд продували азотом и затем добавляли XPhos-Pd-G3 (4,2 мг, 5,0 мкмоль). Сосуд повторно продували азотом и реакционную смесь перемешивали при температуре 85°C. Через 15 часов реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Органическую фазу объединяли, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 24 г силикагеля; фаза А = гексан, фаза В = этилацетат; градиент 30 минут от 0% фазы В до 100% фазы В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 0,033 ммоль, выход 67%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ^1H (хлороформ-d) δ : 8,73-8,61 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,08 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,70 (m, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,7 Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 472,1; время удерживания: 0,80 минут.

Пример 143

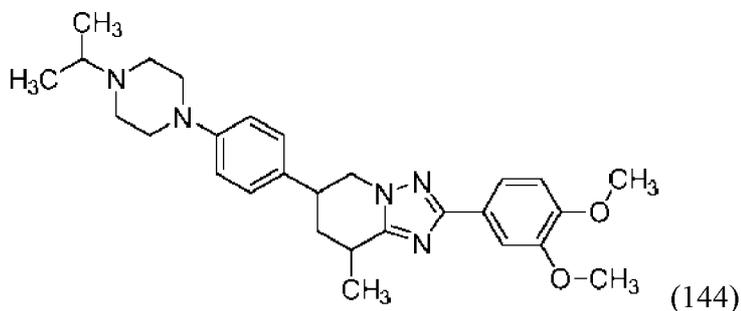
2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)циклогексил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



В колбу для гидрирования помещали соединение, полученное в примере 142 (30 мг, 0,064 ммоль), раствор 3 М НСl в диоксане (0,21 мл, 0,64 ммоль), оксид платины(IV) (7 мг), метанол (5 мл) и THF (5 мл). Суспензию перемешивали при давлении 30 фунтов на квадратный дюйм в атмосфере водорода. Через 3 часа реакционную смесь фильтровали, отфильтрованный осадок промывали метанолом (10 мл), и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (4,7 мг, 9,6 мкмоль, 15%). ЯМР ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,53 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,19-4,43 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,89-3,05 (m, 4H), 2,50-2,53 (m, 6H), 2,14-2,30 (m, 2H), 1,82-1,96 (m, 4H), 1,68-1,82 (m, 6H), 1,55 (br s, 4H), 1,24 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,5%; наблюдаемая масса: 482,0; время удерживания: 1,46 минут; (метод 2): чистота: 99,0%; наблюдаемая масса: 482,0; время удерживания: 1,12 минут.

Пример 144

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

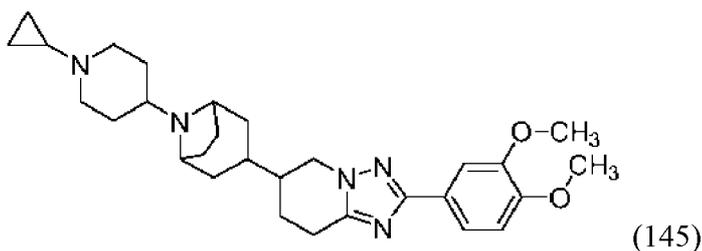


В колбу для гидрирования помещали соединение, полученное в примере 142 (30 мг, 0,064 ммоль), Pd/C (7 мг) метанол (5 мл), и THF (5 мл). Суспензию перемешивали при давлении 15 фунтов на квадратный дюйм в атмосфере водорода. Через 12 часов реакционную смесь фильтровали, отфильтрованный осадок промывали метанолом (10 мл) и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом препаративной

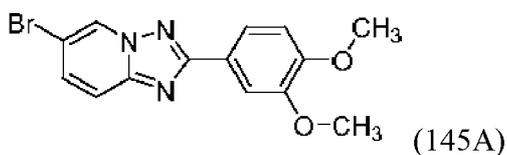
ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (6,5 мг, 0,013 ммоль, выход 21%). ЯМР ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,56 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,24 (br d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,03 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,91 (br d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,26-4,40 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,44-3,61 (m, 2H), 3,30 (br s, 1H), 3,04-3,18 (m, 4H), 2,65 (dt, $J = 13,0, 6,3$ Гц, 2H), 2,13 (br d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 1,79-1,94 (m, 2H), 1,40 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,01 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,1%; наблюдаемая масса: 476,3.

Пример 145

6-(8-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

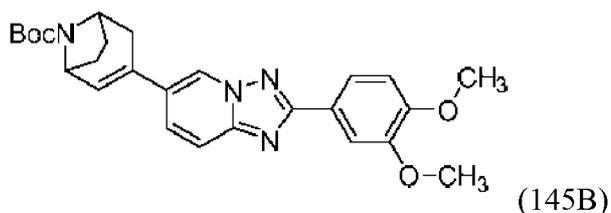


Стадия А. Промежуточное соединение 145А. Получение 6-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина



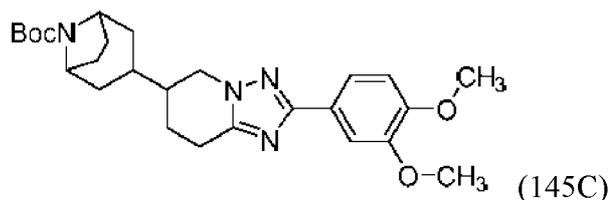
Промежуточное соединение 145А было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения промежуточного соединения 60А, с использованием 5-бром-пиридин-2-амина (1,0 г, 5,8 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 80 г силикагеля; фаза А = гексан, фаза В = этилацетат; градиент 30 минут от 0% фазы В до 100% фазы В; скорость потока = 60 мл/мин с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 3,7 ммоль, выход 64%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (хлороформ- d) δ : 8,68-8,79 (m, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (s, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 334,0; время удерживания: 0,91 минут.

Стадия В. Промежуточное соединение 145В. Получение трет-бутил 3-(2-(3,4-диметоксифенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата



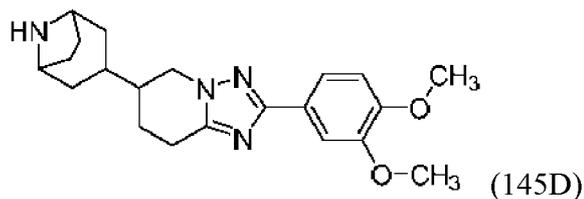
Промежуточное соединение 145B было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 142 (стадия В), с использованием промежуточного соединения 145А (100 мг, 0,30 ммоль) в качестве исходного материала и замещением трет-бутил-(1R,5S)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат (100 мг, 0,30 ммоль), соответствующим образом. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 40 г силикагеля; фаза А = гексан, фаза В = этилацетат; градиент 20 минут от 0% фазы В до 100% фазы В; скорость потока = 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 0,27 ммоль, выход 91%) в виде смолы. ЯМР ^1H (хлороформ-d) δ : 8,48 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,58-7,69 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,57 (br s, 1H), 4,57 (br s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,14-2,34 (m, 2H), 1,91-2,12 (m, 2H), 1,60-1,78 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 463,0; время удерживания: 1,03 минут.

Стадия С. Промежуточное соединение 145С. Получение трет-бутил 3-(2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата



Промежуточное соединение 145С было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 144, с использованием промежуточного соединения 145В (120 мг, 0,260 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, 0,130 ммоль, выход 52%) в виде смолы. ЯМР ^1H (хлороформ-d) δ : 7,64-7,64 (m, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,19-4,48 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,73-3,94 (m, 2H), 3,37-3,73 (m, 1H), 3,35-3,35 (m, 1H), 2,94-3,15 (m, 1H), 2,25 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 1,98-2,16 (m, 2H), 1,88-1,92 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 5H), 1,50 (s, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 469,1; время удерживания: 0,938 минут.

Стадия D. Промежуточное соединение 145D. Получение гидрохлорида 6-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина



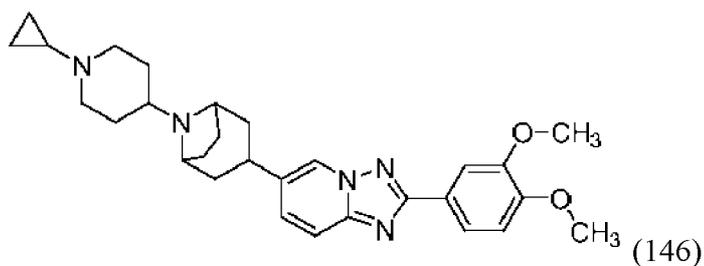
Промежуточное соединение 145D было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 60 (стадия D), с использованием промежуточного соединения 145C (100 мг, 0,21 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенный продукт был использован непосредственно без дополнительной очистки. ЯМР ^1H (метанод- d_4) δ : 8,16-8,25 (m, 1H), 7,81-7,84 (m, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H), 4,29-4,48 (m, 3H), 4,16 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,73-3,99 (m, 2H), 3,37-3,73 (m, 1H), 3,05-3,35 (m, 1H), 2,98-3,15 (m, 1H), 2,45 (br d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 1,98-2,10 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 1H), 1,66-1,70 (m, 5H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 369,2; время удерживания: 0,663 минут.

Стадия E. Пример 145

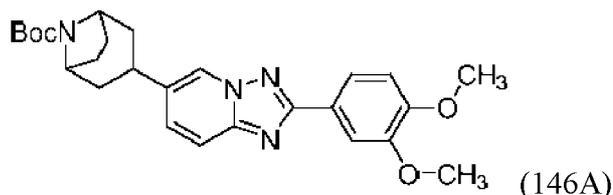
В примере 145 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 60 (стадия E), с использованием промежуточного соединения 145D (30 мг, 0,062 ммоль) и 1-циклопропилпиперидин-4-она (26 мг, 0,190) в качестве исходных материалов. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 0,035 ммоль, выход 57%) в виде смолы. ЯМР ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,50-7,55 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,20 (br dd, $J = 12,2, 4,6$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,53-3,66 (m, 2H), 2,92 (br d, $J = 8,2$ Гц, 3H), 2,27-2,46 (m, 1H), 2,16 (br t, $J = 11,1$ Гц, 3H), 1,98-2,09 (m, 2H), 1,81-1,95 (m, 7H), 1,44-1,66 (m, 6H), 1,27 (br d, $J = 12,5$ Гц, 3H), 0,33-0,46 (m, 2H), 0,29 (br s, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 492,3; время удерживания: 1,284 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 492,3; время удерживания: 1,048 минут.

Пример 146

6-(8-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

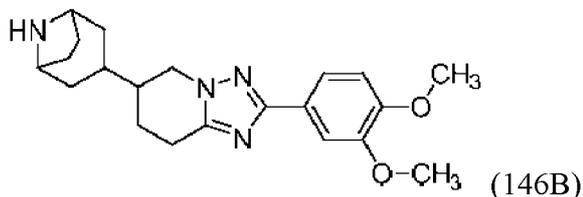


Стадия А. Промежуточное соединение 146А. Получение трет-бутил 3-(2-(3,4-диметоксифенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата



Промежуточное соединение 146А было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 144, с использованием промежуточного соединения 145В (120 мг, 0,26 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 0,12 ммоль, выход 47%) в виде смолы. ЯМР ^1H (хлороформ- d) δ : 8,51 (s, 1H), 8,27 (br d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,86 (br d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 1,5$ Гц, 2H), 7,04 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,22-3,39 (m, 1H), 2,72-2,99 (m, 1H), 2,52-2,67 (m, 1H), 2,39 (br s, 1H), 2,05-2,24 (m, 3H), 1,86-1,95 (m, 3H), 1,63-1,69 (m, 1H), 1,53 (s, 9H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 465,1; время удерживания: 1,018 минут.

Стадия В. Промежуточное соединение 146В. Получение гидрохлорида 6-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина



Промежуточное соединение 146В было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 60 (стадия D), с использованием промежуточного соединения 146А (100 мг, 0,21 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенный продукт был использован непосредственно без дополнительной очистки. ЯМР ^1H (метанол- d_4) δ : 8,57 (s, 1H), 8,25 (br d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,84 (br d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J = 1,5$ Гц, 2H), 7,02 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,96 (s,

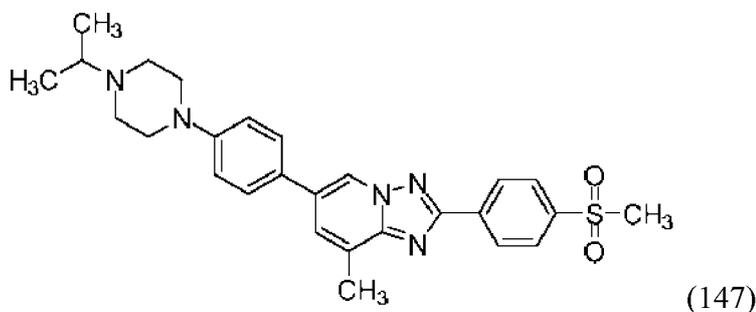
3H), 3,20-3,37 (m, 1H), 2,71-2,95 (m, 1H), 2,49-2,63 (m, 1H), 2,36 (br s, 1H), 2,00-2,16 (m, 3H), 1,80-1,91 (m, 3H), 1,60-1,66 (m, 1H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 365,1; время удерживания: 0,690 минут.

Стадия С. Пример 146

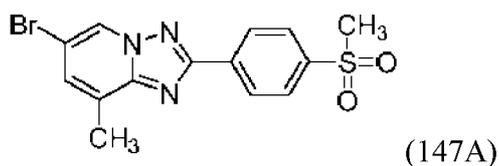
В примере 146 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 60 (стадия Е), с использованием промежуточного соединения 146В (30 мг, 0,063 ммоль) и 1-циклопропилпиперидин-4-она (26 мг, 0,19) в качестве исходных материалов. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 0,060 ммоль, выход 96%) в виде смолы. ЯМР ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,88 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,75 (br dd, $J = 9,5, 4,6$ Гц, 2H), 7,64-7,72 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,05-3,23 (m, 2H), 2,88-2,97 (m, 2H), 2,08-2,24 (m, 3H), 1,74-1,98 (m, 8H), 1,53-1,63 (m, 2H), 1,42 (br d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 1,18-1,33 (m, 3H), 0,35-0,46 (m, 2H), 0,30 (br s, 2H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 488,3; время удерживания: 1,375 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 488,3; время удерживания: 1,110 минут.

Пример 147

6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Стадия А. Промежуточное соединение 147А. Получение 6-бром-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина



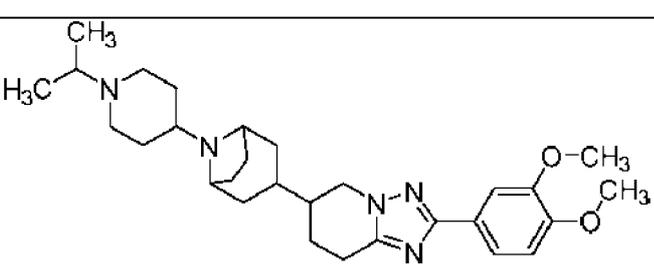
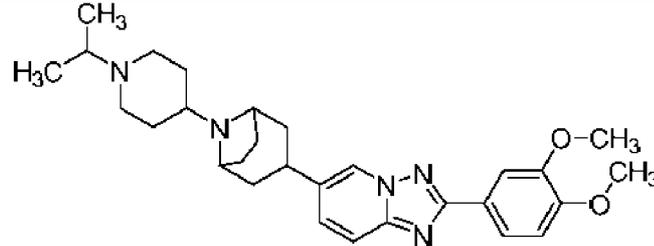
Промежуточное соединение 147А соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения промежуточного соединения 60А, с использованием 5-бром-3-метилпиридин-2-амина (2,0 г, 11 ммоль) и 4-(метилсульфонил)бензонитрила (2,3 г, 13 ммоль) в качестве исходных материалов.

Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж, содержащий 80 г силикагеля; фаза А = гексан, фаза В = этилацетат; градиент 30 минут от 0% фазы В до 100% фазы В; скорость потока = 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 6,3 ммоль, выход 59%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЯМР ^1H (хлороформ-d) δ : 8,63 (s, 1H), 8,46-8,56 (m, J = 8,5 Гц, 2H), 8,08 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,72 (s, 3H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): наблюдаемая масса: 365,7; время удерживания: 0,936 минут.

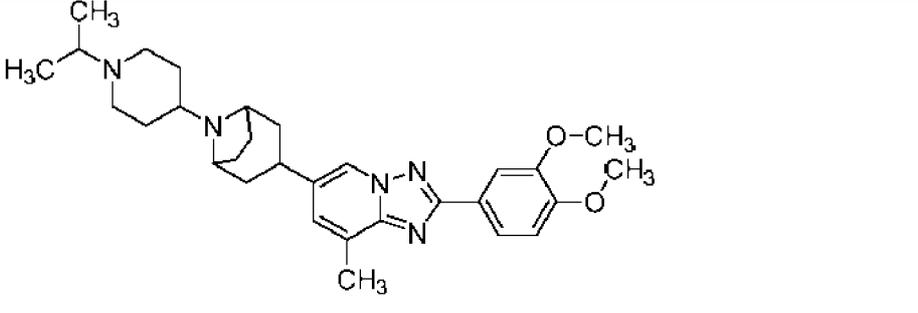
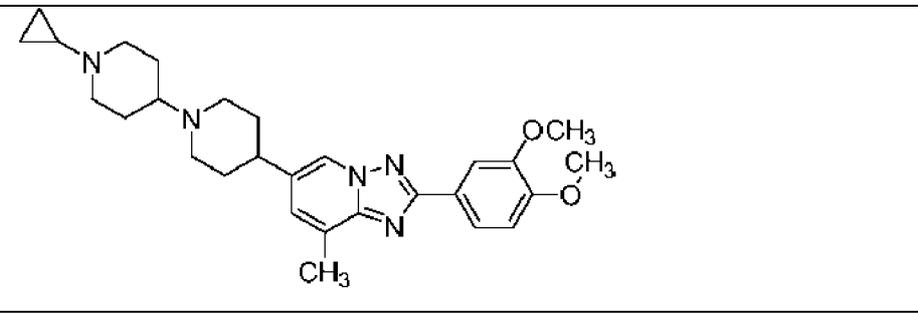
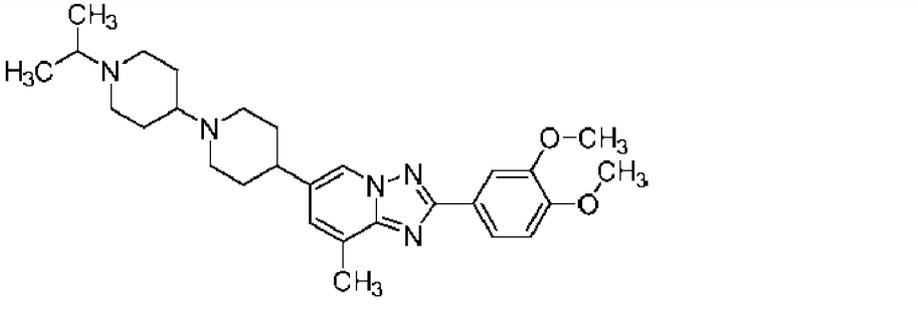
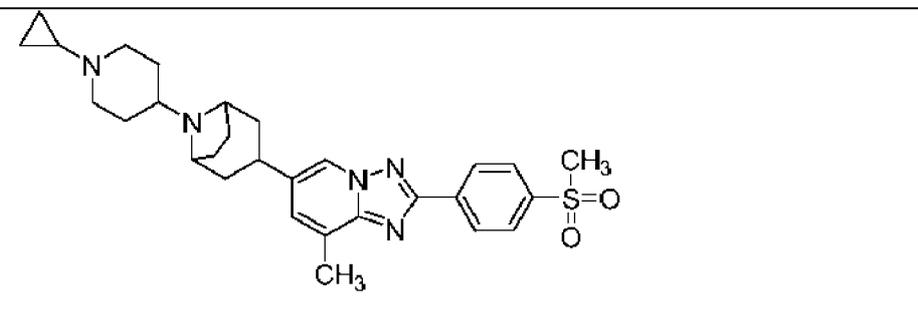
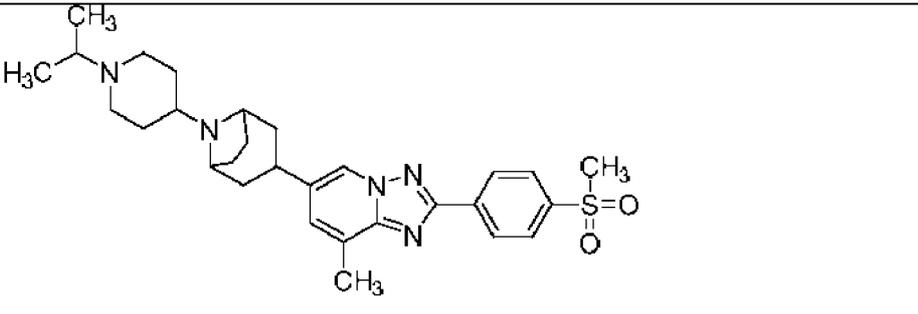
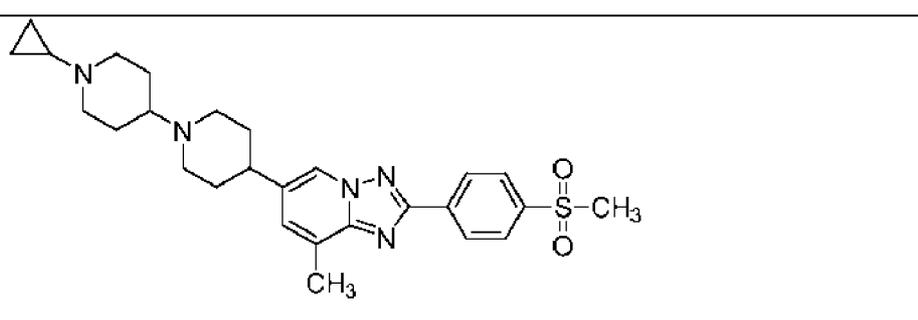
Стадия В. Пример 147

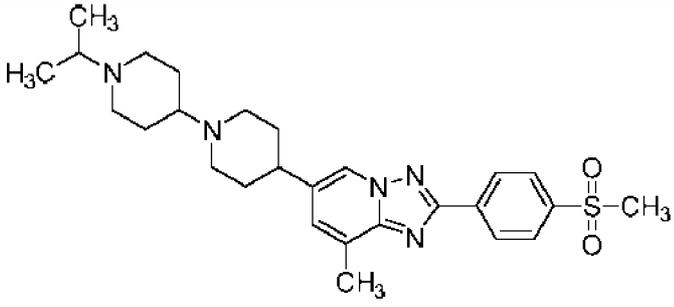
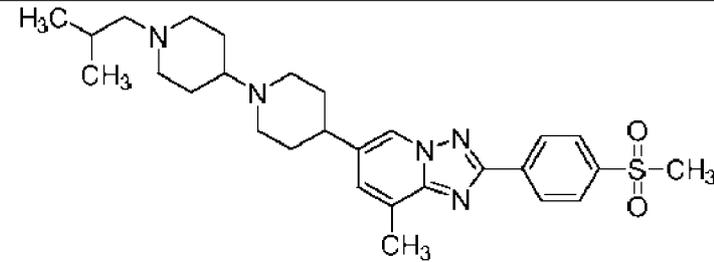
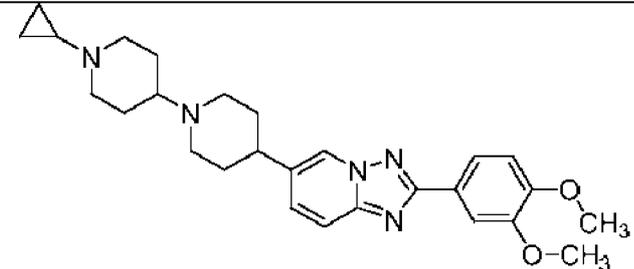
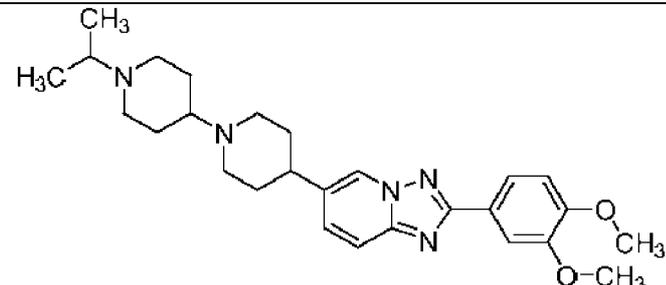
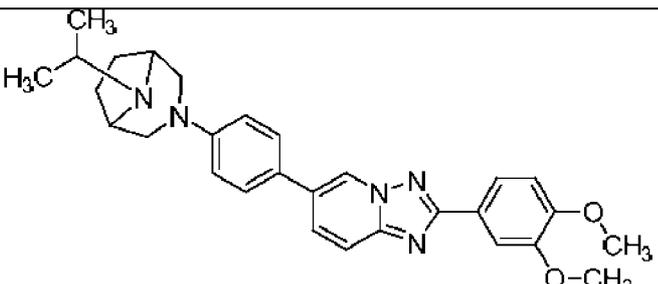
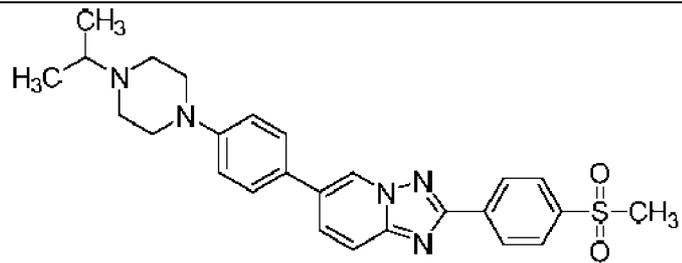
В примере 147 соединение было синтезировано в соответствии с общими методами, описанными для получения соединения в примере 142 (стадия В), с использованием промежуточного соединения 147А (110 мг, 0,30 ммоль) в качестве исходного материала. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (препаративный метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 0,24 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ЯМР ^1H (хлороформ-d) δ : 8,63 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,09 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,53-7,59 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 3,79 (br d, J = 12,9 Гц, 2H), 3,63 (br d, J = 10,7 Гц, 2H), 3,42-3,58 (m, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,7 Гц, 6H). Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 492,3; время удерживания: 1,284 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 490,2; время удерживания: 0,722 минут.

В следующих примерах соединения были получены в соответствии с общими методами, описанными в настоящем документе, с использованием соответствующих исходных материалов, реагентов и условий.

Номер примера	Структура	Метод
148		Пример 145
149		Пример 146

150	<p>Chemical structure 150: A piperazine ring substituted with two methyl groups and a 4-(4-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl group. The piperazine ring is also substituted with a 4-(4-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl group.</p>	Пример 144
151	<p>Chemical structure 151: A bicyclic piperazine derivative substituted with two methyl groups and a 4-(4-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl group. The piperazine ring is also substituted with a 4-(4-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl group.</p>	Пример 142
152	<p>Chemical structure 152: A bicyclic piperazine derivative substituted with two methyl groups and a 4-(4-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl group. The piperazine ring is also substituted with a 4-(4-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl group.</p>	Пример 144
153	<p>Chemical structure 153: A bicyclic piperazine derivative substituted with two methyl groups and a 4-(4-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl group. The piperazine ring is also substituted with a 4-(4-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl group.</p>	Пример 142
154	<p>Chemical structure 154: A bicyclic piperazine derivative substituted with two methyl groups and a 4-(4-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl group. The piperazine ring is also substituted with a 4-(4-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl group.</p>	Пример 144
155	<p>Chemical structure 155: A bicyclic piperazine derivative substituted with two methyl groups and a 4-(4-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl group. The piperazine ring is also substituted with a 4-(4-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl group.</p>	Пример 146

156		Пример 146
157		Пример 60
158		Пример 60
159		Пример 146
160		Пример 146
161		Пример 60

162		Пример 60
163		Пример 60
164		Пример 60
165		Пример 60
166		Пример 142
167		Пример 142
Номер	Аналитические данные	

примера	
148	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 96,2%; наблюдаемая масса: 494,3; время удерживания: 1,111 минут; (метод 2): чистота: 95,4%; наблюдаемая масса: 494,3; время удерживания: 1,068 минут. Препаративный метод 1: 11 мг, 0,021 ммоль, выход 34%; ЯМР ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,51 (br d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,10-4,24 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (br s, 3H), 2,83 (br d, J = 11,3 Гц, 4H), 2,68-2,79 (m, 3H), 2,18 (br s, 3H), 1,80-1,91 (m, 6H), 1,46-1,63 (m, 4H), 1,29-1,46 (m, 4H), 0,98 (br d, J = 6,4 Гц, 6H).
149	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97,6%; наблюдаемая масса: 490,3; время удерживания: 1,111 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 490,3; время удерживания: 1,074 минут. Препаративный метод 1: 13 мг, 41%; ЯМР ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,86 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,65-7,78 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 1H), 3,58 (br d, J = 16,5 Гц, 2H), 3,05-3,17 (m, 1H), 2,80 (br d, J = 10,4 Гц, 3H), 2,61-2,74 (m, 2H), 2,24-2,33 (m, 1H), 2,03-2,21 (m, 4H), 1,87 (br d, J = 10,1 Гц, 3H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,65 (br s, 1H), 1,51-1,59 (m, 1H), 1,40 (br d, J = 7,3 Гц, 1H), 1,25-1,36 (m, 2H), 0,97 (dd, J = 6,4, 2,4 Гц, 6H).
150	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 95,2%; наблюдаемая масса: 494,3; время удерживания: 1,591 минут; (метод 2): чистота: 94,4%; наблюдаемая масса: 494,3; время удерживания: 1,345 минут. Препаративный метод 1: 0,5 мг, 2%; ЯМР ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,25 (br s, 2H), 8,02 (br d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,28 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,96 (br d, J = 8,2 Гц, 2H), 4,40 (br dd, J = 11,6, 4,6 Гц, 2H), 4,15 (br t, J = 11,6 Гц, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,10-3,22 (m, 4H), 2,09-2,21 (m, 2H), 1,86-2,02 (m, 2H), 1,44 (br d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,08 (br s, 3H).
151	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,0%; наблюдаемая масса: 498,3; время удерживания: 1,713 минут; (метод 2): чистота: 97,0%; наблюдаемая масса: 498,3; время удерживания: 1,556 минут. Препаративный метод 1: 18 мг, 35%; ЯМР ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,79-7,83 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,64 (br d, J = 8,9 Гц, 2H), 7,10-7,18 (m, 2H), 6,91 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,43-3,54 (m, 6H), 2,92 (br d, J = 11,0 Гц, 4H), 1,58-1,75 (m, 4H), 1,05 (br d, J = 6,1 Гц, 6H).
152	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 2): чистота: 88,7%; наблюдаемая масса: 502,3; время удерживания: 1,449 минут. Препаративный метод 1: 4,4 мг, 26%; ЯМР ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,11 (br d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,55 (br d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,51

	(s, 1H), 7,21 (br d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,02 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 4,27-4,38 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,52-3,60 (m, 2H), 3,29 (br s, 2H), 2,84 (br d, J = 10,2 Гц, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,00 (br d, J = 7,1 Гц, 2H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,04 (br d, J = 6,0 Гц, 6H), 0,85 (br d, J = 6,6 Гц, 3H).
153	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 516,2; время удерживания: 659,1 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 516,2; время удерживания: 1,473 минут. Препаративный метод 1: 25 мг, 49%; ЯМР ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,04 (s, 1H), 8,45 (br d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,10 (br d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,91 (br d, J = 8,9 Гц, 2H), 3,32-3,65 (m, 3H), 3,28 (s, 2H), 2,91 (br d, J = 9,8 Гц, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,55 (s, 1H), 1,84 (br d, J = 4,3 Гц, 2H), 1,63 (br d, J = 7,6 Гц, 3H), 1,04 (br d, J = 5,8 Гц, 6H).
154	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 520,3; время удерживания: 1,476 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 520,3; время удерживания: 1,346 минут. Препаративный метод 1: 3 мг, 20%; ЯМР ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,28 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 8,06 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,27 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,84 (br d, J = 8,9 Гц, 2H), 4,41 (br dd, J = 12,1, 5,3 Гц, 2H), 4,15 (br t, J = 11,9 Гц, 2H), 3,45-3,53 (m, 1H), 3,32-3,38 (m, 1H), 3,16-3,27 (m, 1H), 2,90 (br d, J = 10,7 Гц, 3H), 2,61-2,68 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,14-2,21 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 2H), 1,68 (br d, J = 7,3 Гц, 2H), 1,47 (br d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,09 (br d, J = 6,1 Гц, 6H).
155	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,7%; наблюдаемая масса: 502,3; время удерживания: 1,583 минут; (метод 2): чистота: 99,3%; наблюдаемая масса: 502,3; время удерживания: 1,125 минут. Препаративный метод 1: 22 мг, 42%; ЯМР ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,58-8,73 (m, 1H), 7,60-7,82 (m, 2H), 7,49 (br s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,79-3,91 (m, 2H), 3,61 (br s, 12H), 3,06-3,24 (m, 2H), 2,88-2,99 (m, 2H), 2,55 (s, 4H), 2,24-2,42 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 3H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 2H).
156	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,0%; наблюдаемая масса: 504,3; время удерживания: 1,381 минут; (метод 2): чистота: 97,1%; наблюдаемая масса: 504,3; время удерживания: 1,151 минут. Препаративный метод 1: 8,7 мг, 16%; ЯМР ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,56-8,72 (m, 1H), 7,73-7,82 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,00-3,12 (m, 1H), 2,80 (br d, J = 10,4 Гц, 2H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,56 (d, J = 4,0 Гц, 4H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,23-2,34 (m, 1H), 2,04-2,20 (m, 2H), 1,60-1,97 (m, 8H),

	1,51-1,59 (m, 1H), 1,38-1,46 (m, 1H), 1,26-1,37 (m, 2H), 0,63-1,03 (m, 6H).
157	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 476,2; время удерживания: 0,642 минут. Препаративный метод 1: 31 мг, 60%; ЯМР ¹ H (хлороформ-d) δ: 8,33 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,76-3,88 (m, 3H), 3,61-3,70 (m, 2H), 3,06 (br d, J = 15,1 Гц, 3H), 2,79-2,89 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,56-2,66 (m, 3H), 2,37 (br s, 2H), 2,27-2,32 (m, 2H), 2,13-2,19 (m, 2H), 1,26-1,36 (m, 2H), 0,88-1,00 (m, 2H).
158	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): чистота: 98,0%; наблюдаемая масса: 478,2; время удерживания: 0,642 минут. Препаративный метод 1: 23 мг, 44%; ЯМР ¹ H (хлороформ-d) δ: 8,32 (s, 1H), 7,90 (br d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,76-3,88 (m, 1H), 3,59-3,71 (m, 4H), 3,49-3,57 (m, 1H), 2,99-3,13 (m, 2H), 2,88-2,97 (m, 2H), 2,78-2,86 (m, 1H), 2,70 (s, 6H), 2,33 (br d, J = 13,5 Гц, 3H), 2,11-2,22 (m, 2H), 1,40 (br d, J = 6,7 Гц, 6H).
159	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 93,3%; наблюдаемая масса: 520,3; время удерживания: 1,489 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 520,3; время удерживания: 1,072 минут. Препаративный метод 1: 14 мг, 26%; ЯМР ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,65-8,72 (m, 1H), 8,43 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 8,09 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,50-7,55 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,16-3,21 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 2H), 2,88-2,96 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,20 (br s, 4H), 1,83-1,90 (m, 6H), 1,52-1,59 (m, 4H), 0,38-0,42 (m, 2H), 0,29-0,33 (m, 2H).
160	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 522,3; время удерживания: 1,527 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 522,3; время удерживания: 1,056 минут. Препаративный метод 1: 20 мг, 40%; ЯМР ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,77 (s, 1H), 8,43 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,97-8,13 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 1H), 3,50 (br d, J = 1,2 Гц, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,03-3,18 (m, 1H), 2,76-2,90 (m, 2H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,23-2,42 (m, 2H), 2,10-2,27 (m, 2H), 1,83-1,95 (m, 4H), 1,69-1,81 (m, 2H), 1,64-1,71 (m, 1H), 1,53-1,61 (m, 1H), 1,44 (br d, J = 7,3 Гц, 1H), 1,21-1,39 (m, 2H), 0,91-1,05 (m, 6H).
161	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 96,9%; наблюдаемая масса: 494,3; время удерживания: 1,474 минут; (метод 2): чистота: 97,7%; наблюдаемая масса: 494,3; время удерживания: 1,033 минут. Препаративный метод 1: 14 мг, 26%; ЯМР ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 8,69-8,79 (m, 1H), 8,45 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 8,11 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,49 (br s, 1H), 3,55-3,78 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,83-

	3,08 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,51 (br s, 4H), 2,25-2,41 (m, 2H), 2,11-2,25 (m, 2H), 1,84-2,10 (m, 4H), 1,17 (s, 3H), 0,86-0,97 (m, 2H), 0,80 (br s, 2H).
162	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 97,3%; наблюдаемая масса: 496,3; время удерживания: 1,437 минут; (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 496,3; время удерживания: 1,039 минут. Препаративный метод 1: 6,5 мг, 12%; ЯМР ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,68 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,10 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,89-3,06 (m, 3H), 2,60 (s, 4H), 2,50-2,51 (m, 2H), 2,14-2,45 (m, 5H), 1,78-1,90 (m, 4H), 1,65-1,77 (m, 2H), 1,41-1,62 (m, 2H), 1,03 (br d, J = 6,4 Гц, 6H).
163	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 5): чистота: 98,0%; наблюдаемая масса: 510,3; время удерживания: 0,710 минут. Препаративный метод 1: 7,8 мг, 35%; ЯМР ^1H (хлороформ-d) δ : 8,51 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,23-7,27 (m, 1H), 3,85-3,99 (m, 1H), 3,75-3,84 (m, 2H), 3,57-3,71 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,97-3,10 (m, 2H), 2,88 (br d, J = 6,7 Гц, 4H), 2,72 (s, 5H), 2,13-2,46 (m, 8H), 1,11 (d, J = 6,5 Гц, 6H).
164	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 98,7%; наблюдаемая масса: 462,3; время удерживания: 1,304 минут; (метод 2): чистота: 99,1%; наблюдаемая масса: 462,3; время удерживания: 1,084 минут. Препаративный метод 1: 27 мг, 52%; ЯМР ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,81 (br s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,57-7,67 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81-3,84 (m, 3H), 3,52-3,76 (m, 1H), 3,10-3,34 (m, 4H), 2,95-3,11 (m, 1H), 2,68-2,93 (m, 1H), 2,52 (br s, 4H), 2,27-2,38 (m, 2H), 2,19 (br s, 2H), 1,78-2,05 (m, 4H), 0,94 (br s, 2H), 0,85 (br d, J = 7,0 Гц, 2H).
165	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 95,3%; наблюдаемая масса: 464,3; время удерживания: 1,251 минут; (метод 2): чистота: 91,3%; наблюдаемая масса: 464,3; время удерживания: 1,023 минут. Препаративный метод 1: 30 мг, 54%; ЯМР ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,72 (s, 1H), 7,68-7,79 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,63-3,73 (m, 2H), 2,96-3,05 (m, 2H), 2,84-2,92 (m, 2H), 2,69-2,77 (m, 1H), 2,59-2,68 (m, 1H), 2,12-2,32 (m, 6H), 1,76-1,82 (m, 1H), 1,68 (br dd, J = 11,6, 2,7 Гц, 2H), 1,42-1,55 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,4 Гц, 6H).
166	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 99,1%; наблюдаемая масса: 484,3; время удерживания: 1,573 минут; (метод 2): чистота: 90,8%; наблюдаемая масса: 484,3; время удерживания: 1,447 минут. Препаративный метод 1: 15 мг, 29%; ЯМР ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,24 (s, 1H), 7,97-8,04 (m, 1H), 7,84-

	7,91 (m, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7,75 (s, 3H), 7,14 (br d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,08 (br d, J = 8,9 Гц, 2H), 4,26-4,45 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,80-3,85 (m, 2H), 3,13-3,30 (m, 2H), 2,51 (br s, 2H), 2,11-2,25 (m, 2H), 1,91-2,08 (m, 2H), 1,37 (br s, 6H).
167	Метод аналитической ЖХ-МС (метод 1): чистота: 96,5%; наблюдаемая масса: 476,2; время удерживания: 1,535 минут; (метод 2): чистота: 97,1%; наблюдаемая масса: 476,2; время удерживания: 1,306 минут. Препаративный метод 1: 4,1 мг, 6%; ЯМР ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,26 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 8,08-8,14 (m, 2H), 8,03-8,08 (m, 1H), 7,91-7,98 (m, 1H), 7,75 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,15 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 3,57-3,75 (m, 1H), 3,27 (m, 8H), 2,51 (br s, 3H), 1,30 (d, J = 6,4 Гц, 6H).

Биологические исследования

Фармакологические свойства соединений согласно настоящему изобретению могут быть подтверждены рядом биологических исследований. Примерные биологические исследования, которые представлены ниже, были выполнены с использованием соединений согласно настоящему изобретению.

Исследования репортеров ингибирования TLR7/8/9

Клетки HEK-Blue™ (Invivogen), сверхэкспрессирующие человеческие рецепторы TLR7, TLR8 или TLR9, были использованы для скрининга ингибиторов этих рецепторов с использованием индуцируемого репортерного гена SEAP (секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы) под контролем минимального промотора IFN-β, слитого с пятью сайтами связывания NF-κB и AP-1. Вкратце, клетки высевали в 384-луночные планшеты Greiner (15000 клеток на лунку для TLR7, 20000 клеток на лунку для TLR8 и 25000 клеток на лунку для TLR9) и обрабатывали исследуемыми соединениями в диметилсульфоксиде до достижения конечной дозозависимой ответной реакции в диапазоне концентраций от 0,05 нМ до 50 мкМ. Через 30 минут после предварительной обработки данными соединениями при комнатной температуре клетки стимулировали лигандом TLR7 (гардихимод в конечной концентрации 7,5 мкМ), лигандом TLR8 (R848 в конечной концентрации 15,9 мкМ) или лигандом TLR9 (ODN2006 в конечной концентрации 5 нМ) для активации NF-κB и AP-1, которые индуцируют продукцию SEAP. После 22-часовой инкубации при температуре 37°C в атмосфере 5% CO₂ определяли уровни SEAP с добавлением реагента HEK-Blue™ Detection (Invivogen), среды для культивирования клеток, позволяющей обнаруживать SEAP, в соответствии с техническими условиями производителя. Процентное ингибирование определяли как процентное уменьшение сигнала HEK-Blue, присутствующего в лунках, обработанных агонистом с добавлением

только диметилсульфоксида, по сравнению с лунками, обработанными с использованием известного ингибитора.

Таблица 1

Номер примера	TLR9 IC ₅₀ (мкМ)	TLR7 IC ₅₀ (мкМ)	TLR8 IC ₅₀ (мкМ)
1	0,056	14	>50
2	0,052	3,8	>50
3	0,032	1,8	>50
4	0,146	5,5	>50
5	0,166	3,0	>50
6	0,252	16	>50
7	0,132	7,8	>50
8	0,021	2,3	>50
9	0,042	3,3	>50
10	0,129	5,2	>50
11	0,077	5,6	>50
12	0,122	2,7	>50
13	0,163	47	>50
14	0,068	>50	>50
15	0,047	46	>50
16	0,014	2,0	>50
17	0,022	2,3	>50
18	0,048	3,3	>50
19	0,058	2,4	>50
20	0,023	1,5	>50
21	0,126	3,0	>50
22	0,030	1,2	>50
23	0,242	31	>50
24	0,102	2,9	>50
25	0,016	3,5	20
26	0,086	2,0	>50
27	0,017	1,4	>50
28	0,0079	н. о.	н. о.
29	0,010	н. о.	н. о.
30	0,037	1,4	>50

31	0,026	4,6	>50
32	0,038	2,8	>50
33	0,056	3,1	>50
34	0,037	12	>50
35	0,042	13	>50
36	0,057	7,8	>50
37	0,062	4,0	>50
38	0,045	6,0	>50
39	0,141	43	>50
40	0,185	38	>50
41	0,161	>50	>50
42	0,080	19	>50
43	0,375	45	>50
44	0,314	45	>50
45	0,090	2,1	>50
46	0,272	30	>50
47	0,047	>50	>50
48	0,112	2,0	>50
49	0,022	1,8	>50
50	0,040	5,3	>50
51	0,068	>50	>50
52	0,114	18	>50
53	0,022	2,6	>50
54	0,0015	0,83	>50
55	0,038	1,6	>50
56	0,54	3,8	>50
57	0,036	4,2	>50
58	0,060	13	15
59	0,205	7,7	>50
60	1,10	29	>50
61	1,24	11	>50
62	0,098	н. о.	н. о.
63	0,097	5,8	9,5
64	2,38	>25	>25

65	0,670	4,8	>50
66	0,062	14,3	>50
67	0,043	19,2	>50
68	0,110	8,2	>50
69	0,026	3,4	>50
70	0,303	22,9	>50
71	0,039	3,0	>50
72	0,0026	3,0	>50
73	0,106	>50	23
74	0,055	2,4	н. о.
75	0,034	2,9	>25
76	0,052	1,6	>25
77	0,064	3,6	>25
78	0,108	8,6	>25
79	0,171	16,7	16,7
80	0,052	>50	>50
81	0,0091	н. о.	н. о.
82	0,021	9,2	>50
83	0,012	н. о.	н. о.
84	0,021	н. о.	н. о.
85	0,027	н. о.	н. о.
86	0,102	н. о.	н. о.
87	0,028	4,4	>25
88	0,120	н. о.	н. о.
89	0,329	2,2	>50
90	0,104	н. о.	н. о.
91	0,019	н. о.	н. о.
92	0,050	3,5	>25
93	0,083	н. о.	н. о.
94	0,220	>50	>50
95	0,531	1,0	>50
96	0,232	2,1	15
97	2,10	>50	>25
98	0,456	1,0	25

99	0,624	>50	>50
100	0,329	13,4	14,9
101	0,803	18,4	14
102	0,710	6,3	17
103	9,20	38,5	>50
104	0,451	5,1	>50
105	1,00	н. о.	н. о.
106	0,205	12	>50
107	0,100	11	>50
108	0,313	29,5	>50
109	0,0043	1,3	>50
110	0,0046	2,4	>50
111	0,235	13	>50
112	0,098	4,5	>50
113	0,031	0,6	>50
114	0,066	2,0	17
115	0,043	1,7	49
116	0,0039	0,7	14
117	0,022	1,5	20
118	0,021	1,1	17,1
119	0,030	10,6	>50
120	0,709	16,7	>50
121	0,011	3,4	>50
122	0,0078	1,3	27
123	0,496	>50	>50
124	0,158	н. о.	н. о.
125	0,020	12,7	47,4
126	0,0078	7,4	46,7
127	0,0097	1,6	36
128	0,0084	2,4	>50
129	0,020	>50	>50
130	0,010	>50	22,5
131	0,058	18,1	16,7
132	0,300	4,0	>50

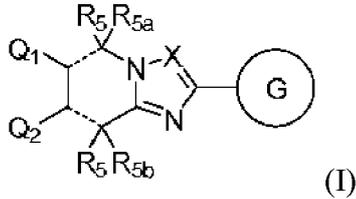
133	0,0060	1,9	>50
134	0,067	>50	>50
135	0,042	3,9	>25
136	0,078	15,2	>25
137	0,046	3,0	>25
138	0,381	>50	>50
139	0,033	10,7	>50
140	0,352	>50	>50
141	0,023	15,8	>50
142	н. о.	н. о.	н. о.
143	7,33	н. о.	н. о.
144	1,46	н. о.	н. о.
145	0,342	н. о.	н. о.
146	0,769	н. о.	н. о.
147	0,909	н. о.	н. о.
148	0,303	н. о.	н. о.
149	0,217	н. о.	н. о.
150	20,9	н. о.	н. о.
151	1,37	н. о.	н. о.
152	0,357	>50	>50
153	0,659	н. о.	н. о.
154	7,74	н. о.	н. о.
155	0,214	н. о.	н. о.
156	0,234	н. о.	н. о.
157	0,232	н. о.	н. о.
158	0,152	н. о.	н. о.
159	0,594	н. о.	н. о.
160	0,044	6,9	>50
161	0,270	н. о.	н. о.
162	0,079	6,9	>50
163	0,034	>50	>50
164	0,390	н. о.	н. о.
165	0,113	н. о.	н. о.
166	0,628	н. о.	н. о.

167	1,63	н. о.	н. о.
-----	------	-------	-------

н. о.: не определено

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем:

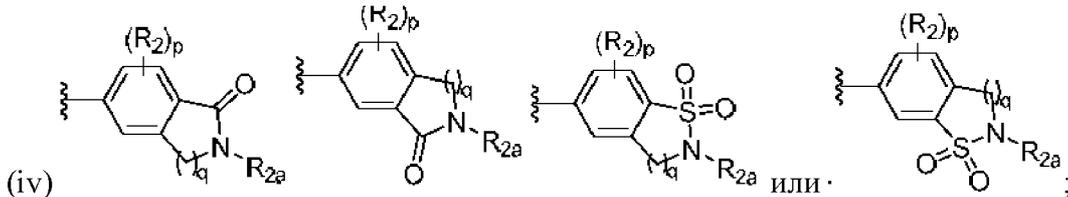
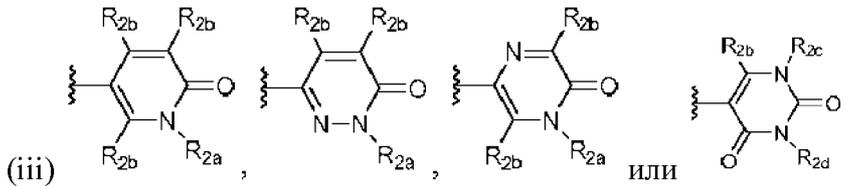
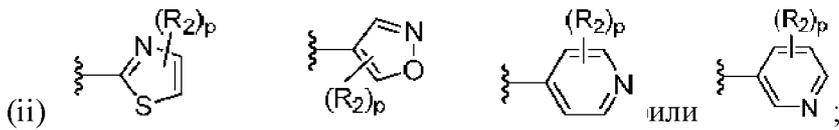
две штриховые линии представляют собой две простые или две двойные связи; и R_{5a} и R_{5b} присутствуют только в том случае, если указанные две штриховые линии представляют собой две простые связи;

X представляет собой N или CR_3 ;

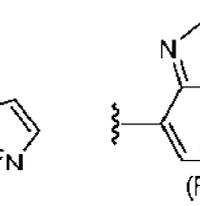
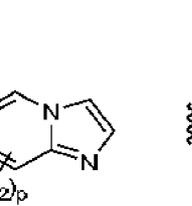
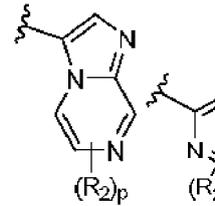
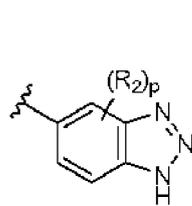
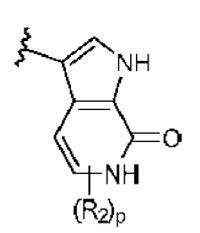
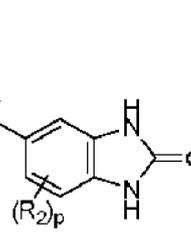
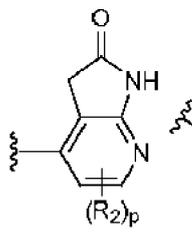
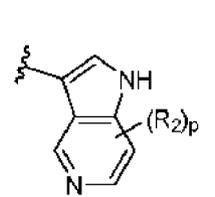
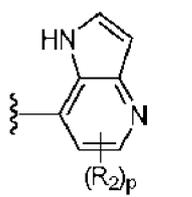
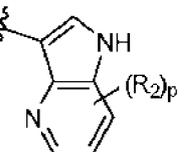
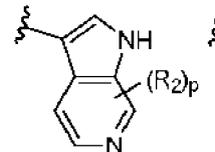
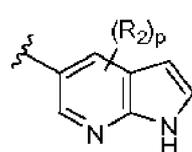
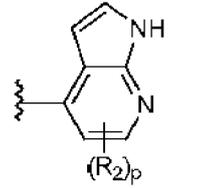
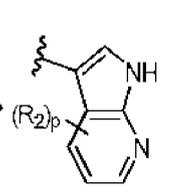
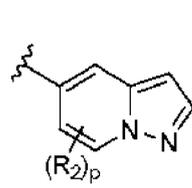
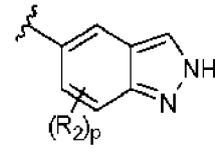
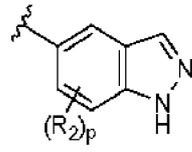
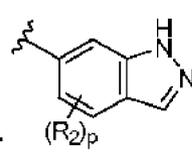
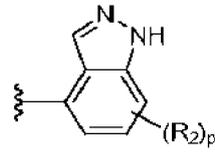
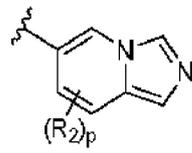
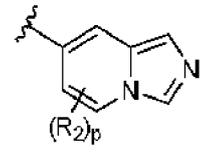
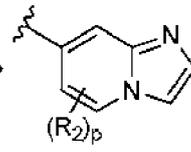
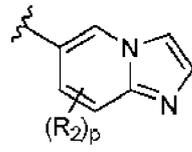
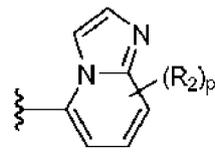
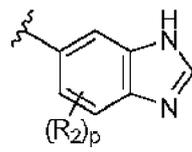
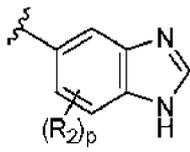
один из Q_1 и Q_2 представляет собой A, а другой из Q_1 и Q_2 представляет собой R_5 ;

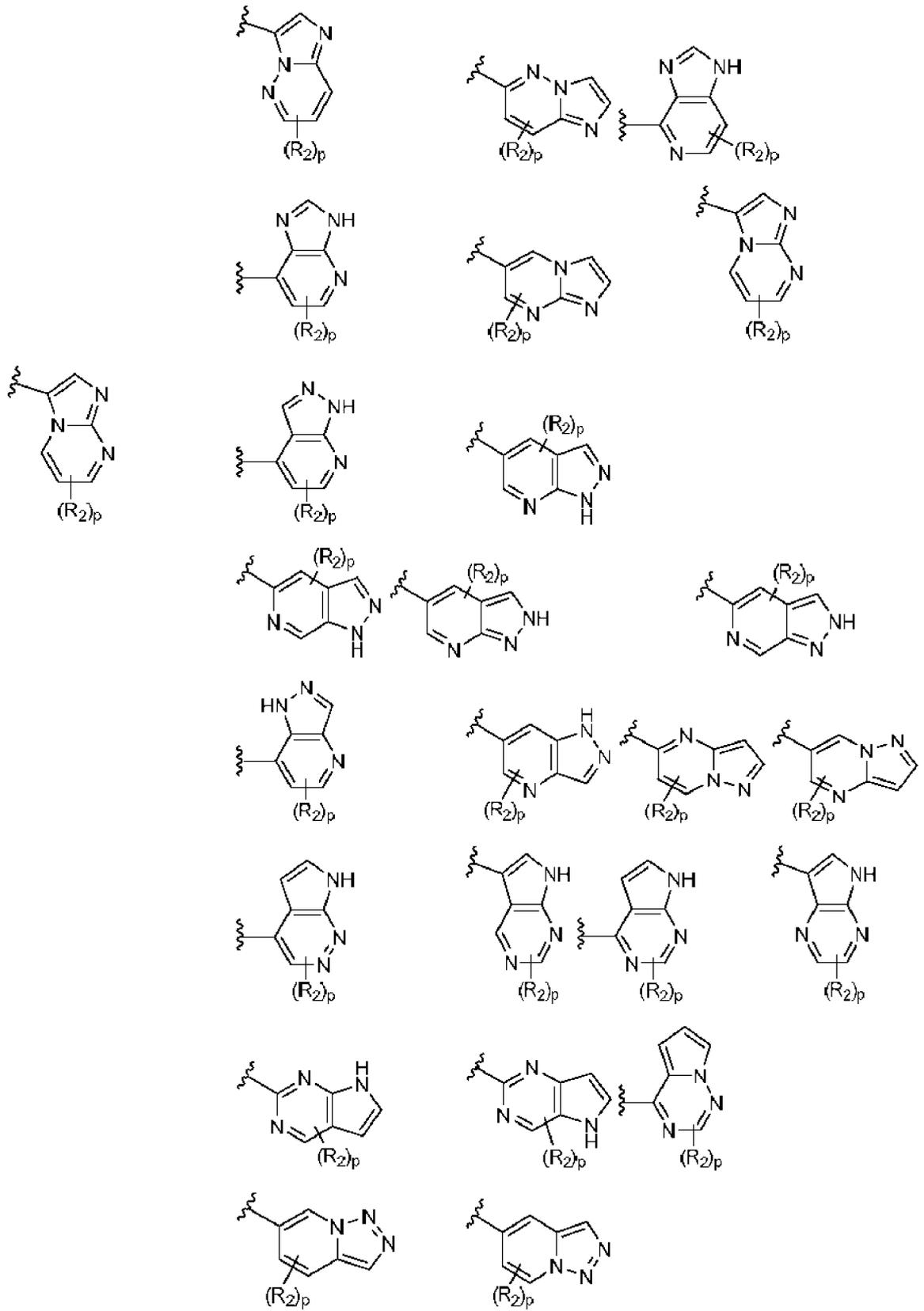
G представляет собой:

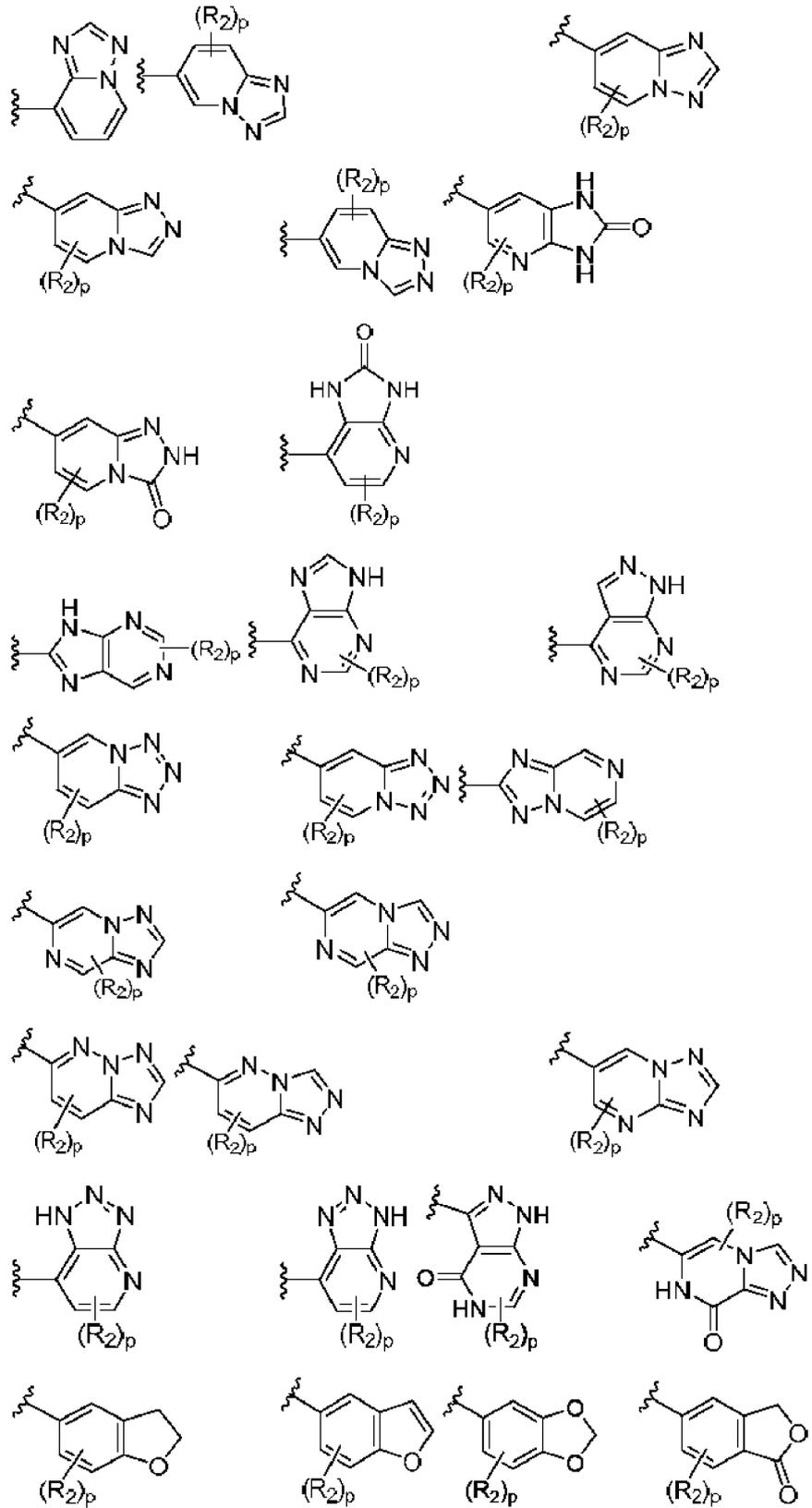
(i) фенил, замещенный и содержащий от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, C_{3-4} циклоалкила, $-C(O)NR_yR_y$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ (фенил), $-S(O)_2NR_xR_x$ и $-S(O)(NH)NR_xR_x$;

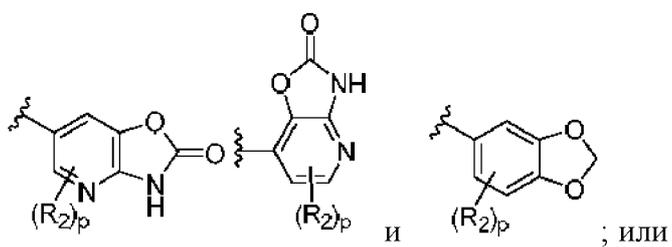
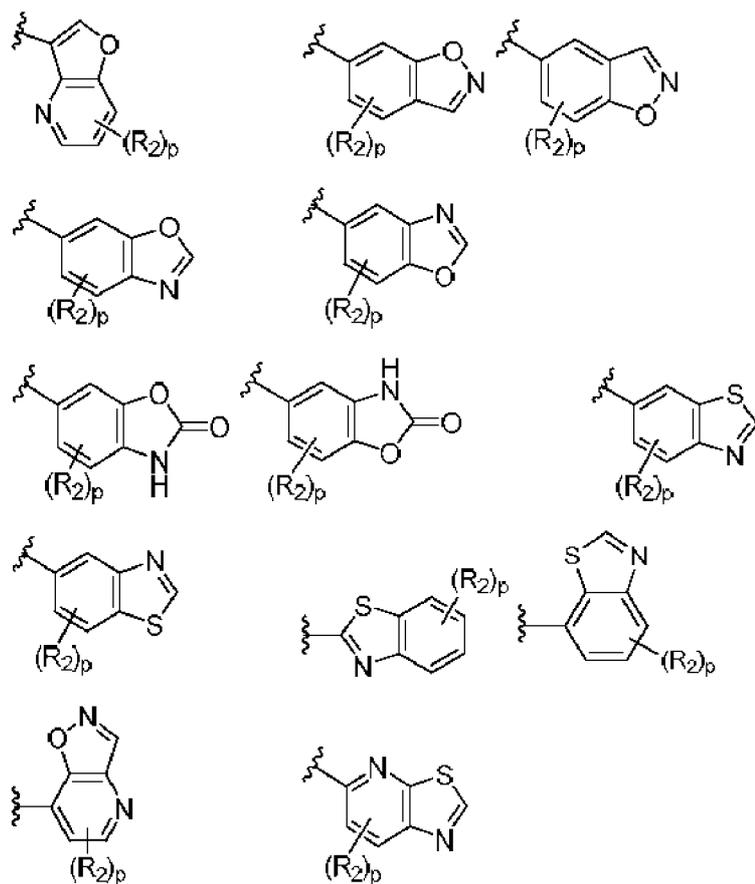


(v) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:

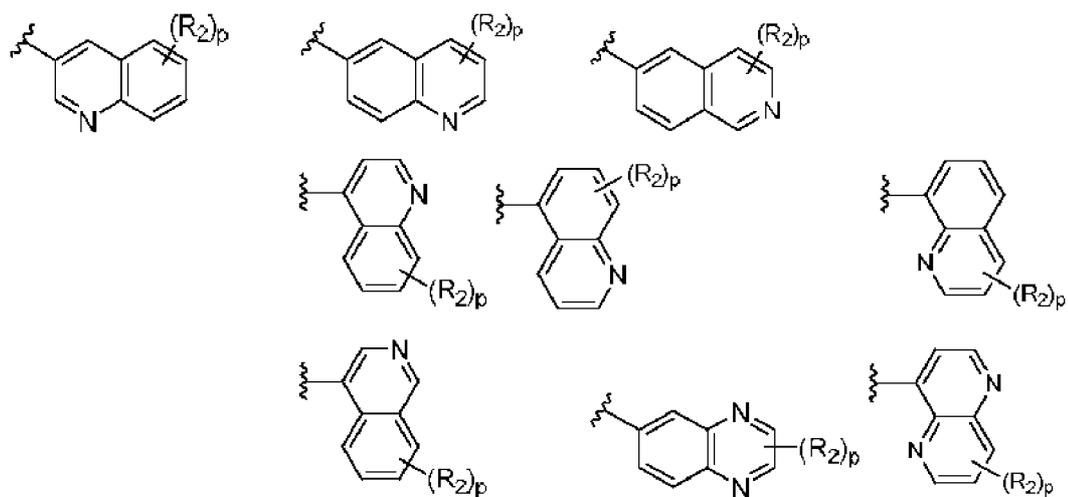


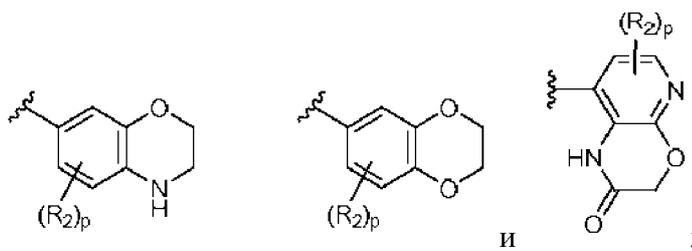






(vi) 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:





А представляет собой циклогексил, пиперидинил, фенил, пиридинил, пиримидинил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил или азабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит -L-R₄ и от 0 до 1 R_{4b};

L представляет собой связь, -CR_xR_x- или -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂-;

каждый R₂ независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -NO₂, C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₂ цианоалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₃ аминоалкил, -O(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₄ алкил), C₁₋₃ фторалкокси, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃ алкил), -O(CH₂)₁₋₂OC(O)(C₁₋₃ алкил), -O(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₃ алкил), -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_yR_y, -C(O)NR_x(C₁₋₅ гидроксиалкил), -C(O)NR_x(C₂₋₆ алкоксиалкил), -C(O)NR_x(C₃₋₆ циклоалкил), -NR_yR_y, -NR_y(C₁₋₃ фторалкил), -NR_y(C₁₋₄ гидроксиалкил), -NR_xCH₂(фенил), -NR_xS(O)₂(C₃₋₆ циклоалкил), -NR_xC(O)(C₁₋₃ алкил), -NR_xCH₂(C₃₋₆ циклоалкил), -S(O)₂(C₁₋₃ алкил), -S(O)₂N(C₁₋₃ алкил)₂, -S(O)(NH)N(C₁₋₃ алкил)₂, -(CH₂)₀₋₂(C₃₋₆ циклоалкил), -(CH₂)₀₋₂(фенил), морфолинил, диоксотиморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксадиазолил, имидазолил, триазолил или -C(O)(тиазолил);

R_{2a} представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₃ фторалкил, C₁₋₆ гидроксиалкил, C₁₋₃ аминоалкил, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₃ алкил), C₃₋₆ циклоалкил, -(CH₂)₁₋₃C(O)NR_xR_x, -CH₂(C₃₋₆ циклоалкил), -CH₂(фенил), тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

каждый R_{2b} независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -NR_xR_x, C₁₋₆ алкил, C₁₋₃ фторалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₃ фторалкокси, -(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃ алкил), -(CH₂)₀₋₃C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)O(C₁₋₃ алкил), -C(O)NR_x(C₁₋₃ алкил), -CR_x=CR_xR_x или -CR_x=CH(C₃₋₆ циклоалкил);

R_{2c} представляет собой R_{2a} или R_{2b};

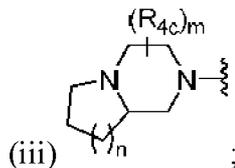
R_{2d} представляет собой R_{2a} или R_{2b}; при том условии, что один из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2a}, а другой из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2b};

R₃ представляет собой водород, F, Cl, C₁₋₃ алкил, C₁₋₂ фторалкил или C₃₋₄ циклоалкил;

R₄ представляет собой:

(i) -N(CH₃)₂;

(ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, пиридинил, азаспиро[3.3]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил или диазабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит от 0 до 2 R_{4a} ; или



каждый R_{4a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, $-(CH_2)_0-2O(C_{1-2}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)(\text{фенил})$, $-C(O)CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)CH_2(\text{фенил})$, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), оксетанил, тетрагидрофуран или тетрагидропиранил;

R_{4b} представляет собой F, Cl или $-CH_3$;

каждый R_{4c} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)(\text{фенил})$, $-C(O)CH_2(\text{фенил})$, $-C(O)OCH_2CH^3$ или C_{3-6} циклоалкил;

каждый R_5 независимо представляет собой водород, F, Cl, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-4} циклоалкил;

R_{5a} и R_{5b} независимо представляют собой водород, F, Cl, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-4} циклоалкил;

каждый R_x независимо представляет собой водород или $-CH_3$;

каждый R_y независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

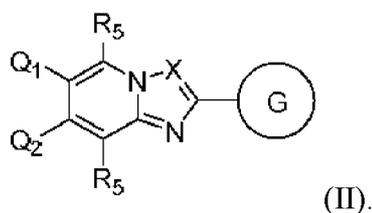
m составляет 0, 1 или 2;

n составляет 0, 1 или 2;

p составляет 0, 1, 2, 3 или 4; и

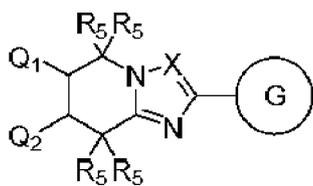
q составляет 1 или 2.

2. Соединение по п. 1 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, имеющие структуру формулы (II):



3. Соединение по п. 2 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых X представляет собой CR_3 .

4. Соединение по п. 1 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, имеющие структуру формулы (III):



(III).

5. Соединение по п. 4 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых X представляет собой CR_3 .

6. Соединение по п. 1 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых X представляет собой N.

7. Соединение по п. 1 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых:

G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из F, $-OCH_3$ и $-S(O)_2CH_3$;

A представляет собой циклогексил, пиперидинил, фенил, или 6-азабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит $-L-R_4$;

L представляет собой связь;

R_3 представляет собой водород;

R_4 представляет собой пиперидинил, пиперазинил, азепанил, азапиро[3.3]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил или диазабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит R_{4a} ;

R_{4a} представляет собой $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)(\text{циклопропил})$, $-CH_2(\text{циклопропил})$, $-CH_2(\text{циклобутил})$, циклопропил, циклобутил, оксетанил или тетрагидропиранил; и

каждый R_5 представляет собой водород, F или $-CH_3$.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых Q_1 представляет собой и Q_2 представляет собой R_5 .

9. Соединение по п. 1 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых указанное соединение представляет собой:

6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (1);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (2);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (3);

6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (4);

2-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (5);

2-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (6);

6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (7);

6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (8);

6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (9);

6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридин (10);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (11);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (12);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(2-изопропил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (13);

6-(1-(2-циклобутил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (14);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(2-изобутил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (15);

6-(1-(2-(циклопропилметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (16);

6-(1-(2-циклопропил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (17);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (18-19);

6-(1-(8-(циклопропилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (20-21);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (22-23);

6-(8-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (24);

- 6-(8-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (25-26);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(8-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (27-29);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(8-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (30);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (31-33);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (34-36);
- 6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (37-38);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиридин]-1'-ил)-2-метилпропан-1-он (39-41);
- циклопропил(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиридин]-1'-ил)метанон (42-44);
- (3,4-диметоксифенил)-6-(1-(2-изопропил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (45-47);
- 6-(1-(2-циклобутил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (48-50);
- 6-(1-(2-(циклопропилметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (51);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(2-изобутил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (52-54);
- 6-(1'-(циклопропилметил)-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (55-57);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-7-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (58);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-7-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (59);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-7-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (60);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-7-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (61);

- 6-(1-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (62-63);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-8-метил-6-(4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (64);
- 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (65);
- 7-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (66);
- 8-фтор-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (67);
- 8-фтор-6-(1-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (68-69);
- 7-фтор-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (70);
- 8-фтор-6-(1-(1-изопропилазепан-4-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (71-72);
- 5-фтор-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (73);
- 8-фтор-7-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (74);
- (6R)-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (75-76);
- (6S)-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (77-78);
- (6R)-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (79-80);
- (6S)-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (81-82);
- 6-(1-(8-циклобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (83-84);
- 6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (85-86);
- 6-(1-(8-(циклопропилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (87-88);

- 6-(1-(8-(циклобутилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (89-90);
- 6-(1'-циклобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (91);
- 6-(1'-(циклопропилметил)-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (92);
- 6-(1'-(циклобутилметил)-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (93);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (94);
- 6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (95);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (96);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-8-метил-6-(4-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (97);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин (98);
- 6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (99);
- 6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (100);
- 6-(4-(4-(циклобутилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (101);
- 6-(4-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (102);
- 8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (103);
- 8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (104);
- 6-(4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (105);
- 7-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-5-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (106);

- 8-фтор-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (107);
- 6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (108);
- 6-(1'-(циклопропилметил)-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (109);
- 6-(1'-циклобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (110);
- 8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(1'-(оксетан-3-ил)-[1,4'-бипиридин]-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (111);
- 8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(1'-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-[1,4'-бипиридин]-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (112);
- 8-фтор-6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (113-114);
- 6-(1-(8-(циклопропилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (115-116);
- 6-(1-(8-циклобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (117);
- 6-(1-(8-циклобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (118);
- 8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(1-(8-(оксетан-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (119-120);
- 8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(1-(8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (121-122);
- 7-фтор-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (123);
- 6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-7-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (124);
- 8-фтор-6-(1-(1-изобутилазепан-4-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (125-126);
- 6-(1-(1-(циклопропилметил)азепан-4-ил)пиперидин-4-ил)-8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (127-128);
- 8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азепан-4-ил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (129-130);

- 5-фтор-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (131);
- 8-фтор-7-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (132);
- 8-фтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-7-(1'-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-[1,4'-бипиридин]-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (133);
- (6R)-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (135-136);
- (6S)-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (136-137);
- (6R)-6-(1-(8-(циклопропилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (138-139);
- (6S)-6-(1-(8-(циклопропилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (140-141);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (142);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)циклогексил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (143);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (144);
- 6-(8-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (145);
- 6-(8-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (146);
- 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (147);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(8-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (148);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(8-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (149);
- 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (150);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(8-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (151);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(8-изопропил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (152);

6-(4-(8-изопропил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (153);

6-(4-(8-изопропил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (154);

6-(8-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-азацикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (155);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(8-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-8-азацикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (156);

6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (157);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (158);

6-(8-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-азацикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (159);

6-(8-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-8-азацикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (160);

6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (161);

6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (162);

6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (163);

6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (164);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиридин]-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (165);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(8-изопропил-8-азацикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (166); или

6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (167).

10. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по любому из пп. 1-9 или их стереоизомеры, таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемые соли; и фармацевтически приемлемый носитель.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемые соли для применения в лечении патологического фиброза.

12. Соединение или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемые соли, или их фармацевтически приемлемые соли для применения по п. 11 причем указанный патологический фиброз представляет собой фиброз печени, фиброз почек, билиарный фиброз или фиброз поджелудочной железы.

13. Соединение по любому из пп. 1-9 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемые соли для применения в лечении неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), хронической болезни почек, диабетической болезни почек, первичного склерозирующего холангита (PSC) или первичного билиарного цирроза (PBC).

14. Соединение по любому из пп. 1-9 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемые соли для применения в лечении идиопатического легочного фиброза (IPF).