



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101611** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/33** (2006.01)  
**A61P 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

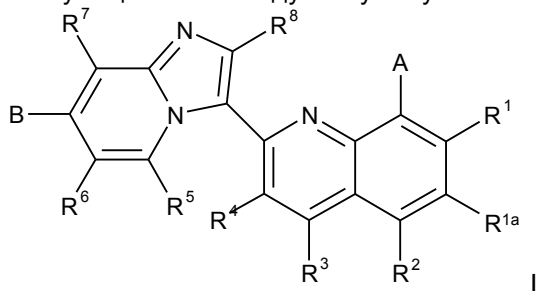
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

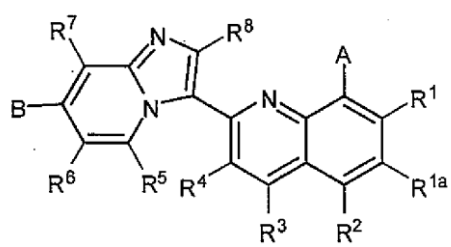
<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2009 10891</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Аллен Шеллі (US), Грещук Джулі Марі (US), Келлен Ніколас К. (US), Мармсетер Фредерік П. (US), Мансон Марк К. (US), Ріцці Джеймс П. (US), Робінсон Джон І. (US), Шлахтер Стівен Т. (US), Топалов Георгіє Т. (US), Чжао Цянь (US), Ліссікатос Джозеф П. (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>27.03.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>АРРЕЙ БАЙОФАРМА ІНК., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.04.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>60/909,857</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>US 2005/256309 A1, 17.11.2005</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>03.04.2007</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.01.2010, Бюл.№ 2</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2013, Бюл.№ 8</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2008/058395, 27.03.2008</b>	

**(54) СПОЛУКИ ІМІДАЗО[1,2-а]ПІРИДИНУ ЯК ІНГІБІТОРИ ТИРОЗИНКІНАЗИ РЕЦЕПТОРІВ****(57) Реферат:**

Заявлений винахід стосується сполук імідазопіридину формули I, де A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> мають значення, наведені в описі, які є інгібіторами тирозинкіназ рецепторів класу 3 та класу 5.

Винахід стосується деяких сполук, корисних в лікуванні та попередженні хвороб, опосередкованих тирозинкіназами рецепторів класу 3 та класу 5. Знайдено, що конкретні сполуки цього винаходу можуть бути інгібіторами Pim-1.

**UA 101611 C2**



I

Заявлений винахід стосується нових сполук, фармацевтичних композицій, що містять сполуки, способу отримання сполук та застосування сполук у терапії. Конкретніше, він стосується деяких сполук імідазопіридину, корисних у лікуванні та попередженні хвороб, опосередкованих тирозин-кіназами рецепторів класу 3 та класу 5. Також знайдено, що конкретні

сполуки цього винаходу можуть бути інгібіторами Pim-1.

Тирозин-кінази рецепторів (RTK) охоплюють тирозин-кінази рецепторів класу 3 (PDGF-а, PDGFR-В, MCSF-1R, c-kit, та FLT3) та тирозин-кінази рецепторів класу 5 (VEGFR та KDR). Відомо, що такі кінази найчастіше є аберантно експресованими сукупно в пухлинні хвороби людини, як-то рак молочної залози, рак шлунково-кишкового тракту, як-то рак ободової кишки, прямої кишки або рак шлунку, лейкемія та рак яєчника, рак бронхів, рак підшлункової залози, нирково-клітинна карцинома та гліоми.

FLT3 (fms-подібна тирозин-кіназа; також відома як Flk-2) – член сімейства тирозин-кіназ рецептору класу 3 (RTK), та вважається залученою до кровотворної системи (Rosnet, et al., 1991, Genomics 9:380-385, Rosnet, et al., 1993, Blood 82:1110-1119). Аберантну експресію гена FLT3 документально підтверджено в лейкеміях у дорослих та дітей, охоплюючи наступне: гостра мієлоїдна лейкемія (AML), AML із триродовідною мієлодисплазією (AML/TMDS), гостра лімфобластна лейкемія (ALL) та синдром мієлодисплазії (MDS). Активувальні мутації рецептору FLT3 знайдено, приблизно, в 35 % пацієнтів із гострою лейкемією мієлобластів (AML), і вони асоційовані з поганим прогнозом. Ці типи мутацій асоційовано з конститутивною активацією активності тирозин-кінази FLT3 та вони призводять до проліферації та сигналів життєздатності у відсутності ліганду. Показано, що пацієнти, які демонструють мутантну форму рецептору, мають зменшений шанс виліковуватися. Крім активувальних мутацій залежне від ліганду стимулювання (аутокринне або паракринне) надекспресованого FLT3 дикого типу сприяє AML. Таким чином, накопичено свідчення щодо ролі активності надактивованої (мутованої) кінази FLT3 в лейкеміях людини й синдрому мієлодисплазії. Інгібітори FLT3 також можуть бути корисними для лікування імунно-залежних розладів, бо їх залучено в процес ангіогенезу через їх експресію в перицитах.

PDGFR експресовано на ранні стовбурові клітини, тучні клітини, мієлоїдні клітини, мезенхімальні клітини та клітини гладких м'язів. PDGFR-β залучено у мієлоїдні лейкемії. Нещодавно показано, що активувальні мутації в домені кінази PDGFR-а є в шлунково-кишкових стромальних неоплазмах (GIST) (Wong et al., 2007, Histopathology 51(6): 758-762).

Крім того, показано, що блокада сигналізації PDGF зменшує розвиток фіброзу в різних експериментальних моделях (Yoshiji et al., 2006, International Journal Molecular Medicine 17: 899-904).

Отже, зрозуміло, що інгібітори тирозин-кіназ рецептору є корисними як інгібітори росту ракових клітин у ссавців або для лікування імунно-залежних розладів.

Pim-кінази є сімейством трьох відмінних серин/треонін-кіназ білку хребетних (Pim-1,-2 та -3), що стосуються кіназа-залежної групи кальмодулін-залежного білку (CAMK). Повідомлено про надекспресію Pim-1 у різних лімфомах та гострих лейкеміях людини (Amson, R. et al, Proc. Natl Acad Sci. U.S.A., 1989, 86: 8857-8861). Крім того, є дані, що Pim-1 надекспресовано в неоплазію простати та рак простати людини (Valdman, A. et al, The Prostate, 2004, 60: 367-371; Cibull, T.L. et al, J. Clin. Pathol., 2006, 59: 285-288) та це може слугувати як корисний біомаркер для ідентифікації раку простати (Dhanasekaran, S.M. et al, Nature, 2001, 412(13): 822-826). Нещодавно виявлено, що Pim-1 надзарегульовано Flt-3 та може грати допоміжну роль в опосередкованому Flt-3 виживанні клітини (Kim, K.T. et al Neoplasia, 2005, 105(4): 1759-1767). Завдяки тому що Flt-3 залучено в лейкемії, подібні AML, додаткове руйнування Pim-1 може бути корисним підходом до лікування лейкемії, збуджених Flt-3 або різними мутаціями. Отже, інгібітори Pim-1 можуть бути корисними як терапевтичні засоби для різновидів раку, як-то гематологічні раки.

Інгібітори тирозин-кінази відомі в рівні техніки. У U.S. Patent No. 7,125,888 описано деякі сполуки імідазо[1,2-а]піридину, заміщені на 3 позиції піридиллом, тiazолілом, оксазолілом або фенілом, та необов'язково заміщені на 7 позиції фенілом або піридон-групою, щодо яких припускається, що вони є інгібіторами тирозин-кінази. У публікації патенту U.S. 2005/0124637 розкрито деякі похідні пурину як інгібітори тирозин-кіназ рецептору, охоплюючи FLT3. У публікації PCT WO 01/40217 та U.S. Patent No. 7,019,147 розкрито деякі сполуки бензімідазолу, що мають активність як інгібітори тирозин-кінази.

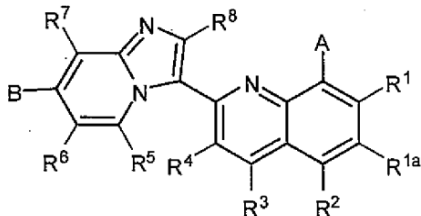
Тепер знайдено, що деякі сполуки імідазо[1,2-а]піридину, які мають групу хінолінілу на 3 позиції кільця імідазопіридину, є інгібіторами тирозин-кіназ рецептору, зокрема, тирозин-кінази рецептору класу 3 та класу 5, котрі є корисними для лікування хвороб, опосередкованих

тирозин-кіназами рецепторів класу 3 та класу 5, як-то раки, фіброз, склероз, автоімунні розлади та склеродерма.

У деяких утіленнях сполуки імідазопіридину є інгібіторами тирозин-кіназ рецептору класу 3. У конкретних втіленнях сполуки є інгібіторами тирозин-кінази рецептору класу 3 PDGFR та FLT3.

Розкрита тут підгрупа сполук імідазопіридину також є інгібіторами PIM-1-кінази.

Отже, запропоновано сполуку загальної формули I:



I

або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

A –  $-Z-(CH_2)_p-(hetCyc^{2a})$ ,  $-Z-(hetCyc^{2b})_jZ-R^{10}$  or  $Z-R^{11}$ ;

Z – O або NH;

p дорівнює 0, 1, або 2;

hetCyc<sup>a</sup> – 5 або 6-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене одним або більше R<sup>9</sup>;

hetCyc<sup>2b</sup> – 7-12-членна спіроциклічна або місткова гетеробіциклічна кільцева система, необов'язково заміщена одним або більше R<sup>9</sup>;

R<sup>10</sup> – (1-6C)алкіл, заміщений NR'R'';

R<sup>11</sup> – (5-6C)циклоалкіл, заміщений NR'R'';

B – H, CN, OR<sup>h</sup>, Ar<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, C(O)NR'R<sup>i</sup>, C(O)-hetCyc<sup>3</sup>, C(O)NH(1-6C алкіл)-hetCyc<sup>3</sup>, C(O)(1-6C алкіл)-hetCyc<sup>3</sup>, SR<sup>k</sup>, SO<sub>2</sub>N(1-6C алкіл)<sub>2</sub>, (1-6C алкіл)NR'R'' або (1-3C)алкіл;

R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> незалежно – H, F, Cl, CN, Me, Et, ізопропіл, циклопропіл, C(O)NR'R'', CH<sub>2</sub>OH, або hetAr<sup>3</sup>;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно – H, F, Cl, CN або Me;

кожен R<sup>9</sup> незалежно вибрано з наступного: галоген, CN, CF<sub>3</sub>, (1-6C)алкіл, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(1-6C алкіл)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, OR<sup>a</sup>, (1-6C алкіл)OR<sup>a</sup> [необов'язково заміщене аміногрупою], C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, C(O)(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, NHC(O)R<sup>e</sup>, NHC(O)(CR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, NHC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, (1-6C алкіл)-hetAr<sup>1</sup>, (1-6C алкіл)-hetCyc<sup>1</sup>, оксо та C(O)<sub>2</sub>(1-6C алкіл);

кожен R<sup>a</sup> незалежно – H або (1-6C)алкіл;

кожен R<sup>b</sup> незалежно – H, (1-6C)алкіл, (1-6C алкіл)ОН, (3-6C)циклоалкіл, CH<sub>2</sub>hetAr<sup>4</sup>, (1-6C флуороалкіл) або -(1-6C алкіл)-O-(1-6C алкіл),

кожен R<sup>c</sup> незалежно – H, (1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл, або арил;

кожен R<sup>e</sup> незалежно – (1-6C алкіл);

кожен R<sup>f</sup> та R<sup>g</sup> незалежно – H або (1-6C алкіл);

R<sup>h</sup> – H, CF<sub>3</sub>, (1-6C)алкіл, (1-6C алкіл)-(3-6C циклоалкіл), (1-6C алкіл)-O-(1-6C алкіл), (1-6C алкіл)ОН, (1-6C алкіл)-S-(1-6C алкіл), (1-6C алкіл)NR'R'', hetCyc<sup>4</sup>, (1-6C алкіл)hetCyc<sup>4</sup>, (1-6C алкіл)арил або (1-6C алкіл)-hetAr<sup>5</sup>;

R<sup>i</sup> – H або 1-6C алкіл;

R<sup>j</sup> – (1-6C)алкіл, (1-6C алкіл)-O-(1-6C алкіл) або (1-6C алкіл)-ОН;

R<sup>k</sup> – (1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл або (1-6C алкіл)-O-(1-6C алкіл);

R<sup>m</sup> та R<sup>n</sup> незалежно – H або (1-6C алкіл);

R<sup>x</sup> та R<sup>y</sup> незалежно – H або (1-6C алкіл),

або R<sup>x</sup> та R<sup>y</sup> разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють кільце циклопропілу;

Ar<sup>1</sup> – арил, необов'язково заміщений наступним: ОН, О-(1-6C алкіл), C(O)<sub>2</sub>(1-6C алкіл), або (1-6C алкіл)NR'R'';

hetCyc<sup>1</sup> – 5-6-членне гетероциклічне кільце, котре необов'язково заміщене наступним: (1-6C)алкіл або ОН;

hetCyc<sup>3</sup> та hetCyc<sup>4</sup> незалежно – 5 або 6-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене наступним: ОН або -O-(1-6C алкіл);

hetAr<sup>1</sup> та hetAr<sup>2</sup> – 5-6-членне кільце гетероарилу, необов'язково заміщене одною – трьома групами, незалежно вибраними з наступного: (1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл, галоген, CN, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, O(1-6C алкіл), O(3-6C)циклоалкіл та NR'R'';

hetAr<sup>3</sup> та hetAr<sup>4</sup> незалежно – 5-6-членне кільце гетероарилу;

hetAr<sup>5</sup> – 5-6-членне кільце гетероарилу, необов'язково заміщене наступним: (1-6C)алкіл; та R' і R'' незалежно – H або (1-6C)алкіл.

Сполуки формули I охоплюють сполуки, де:

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

Z – O або NH;

p дорівнює 0, 1 або 2;

hetCyc<sup>2a</sup> – 5 або 6-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене одним або більше R<sup>9</sup>;

hetCyc<sup>2b</sup> – 7-12-членна спіроциклічна або місткова гетероциклічна кільцева система, необов'язково заміщена одним або більше R<sup>9</sup>;

R<sup>10</sup> – (1-6C)алкіл, заміщений NR'R'';

R<sup>11</sup> – (5-6C)циклоалкіл, заміщений NR'R'';

B – H, CN, OR<sup>h</sup>, A<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>l</sup>, C(O)-hetCyc<sup>3</sup>, C(O)(1-6C алкіл)-hetCyc<sup>3</sup>, SR<sup>k</sup>, SO<sub>2</sub>N(1-6C алкіл)<sub>2</sub>, (1-6C алкіл)NR'R'' або (1-3C алкіл);

R<sup>1a</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> незалежно – H, F, Cl, CN, Me, Et, ізопропіл, циклопропіл, C(O)NR'R'', CH<sub>2</sub>OH або hetAr<sup>3</sup>;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> незалежно – H, F, Cl, CN або Me;

кожне R<sup>9</sup> незалежно вибрано з наступного: галоген, CN, CF<sub>3</sub>, (1-6C)алкіл, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(1-6C алкіл)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, OR<sup>a</sup>, (1-6C алкіл)OR<sup>a</sup> [необов'язково заміщене аміногрупою], C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, C(O)CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, NHC(O)R<sup>c</sup>, NHC(O)(CR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, NHC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, (1-6C алкіл)-hetAr<sup>1</sup>, (1-6C алкіл)-hetCyc<sup>1</sup>, оксо та C(O)O(1-6C алкіл);

R<sup>h</sup> – H, CF<sub>3</sub>, (1-6C)алкіл, (1-6C алкіл)-(3-6C циклоалкіл), (1-6C алкіл)-O-(1-6C алкіл), (1-6C алкіл)OH, (1-6C алкіл)-S-(1-6C алкіл), (1-6C алкіл)NR'R'', hetCyc<sup>4</sup>, (1-6C алкіл)hetCyc<sup>4</sup>, (1-6C алкіл)арил, або (1-6C алкіл)-hetAr<sup>5</sup>;

R<sup>i</sup> – H або 1-6C алкіл;

R<sup>j</sup> – (1-6C)алкіл, (1-6C алкіл)-O-(1-6C алкіл), або (1-6C алкіл)-OH;

R<sup>k</sup> – (1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл або (1-6C алкіл)-O-(1-6C алкіл);

Ar<sup>1</sup> – арил, необов'язково заміщений наступним: OH, O-(1-6C алкіл), C(O)<sub>2</sub>(1-6C алкіл) або (1-6C алкіл)NR'R'';

hetCyc<sup>3</sup> та hetCyc<sup>4</sup> незалежно – 5 або 6-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене OH;

hetAr<sup>2</sup> – 5-6-членне кільце гетероарилу, необов'язково заміщене одною – трьома групами, незалежно вибраними з наступного: (1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл, галоген, CN, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, O(1-6C алкіл), O(3-6C)циклоалкіл та NR'R'';

hetAr<sup>3</sup> – 5-6-членне кільце гетероарилу;

hetAr<sup>5</sup> – 5-6-членне кільце гетероарилу, необов'язково заміщене наступним: (1-6C)алкіл; та R' та R'' незалежно – H або (1-6C)алкіл.

У деяких утіленнях формули I, R<sup>1</sup> – H, F, Cl, Me, Et або ізопропіл.

У деяких утіленнях формули I, R<sup>1</sup> – H, F або Cl.

У деяких утіленнях формули I, R<sup>1</sup> – H, Me, Et або ізопропіл.

У деякому втіленні R<sup>1</sup> – H.

У деяких утіленнях, R<sup>1a</sup> – H, F, Cl, CN, Me, Et, або ізопропіл.

У деяких утіленнях, R<sup>1a</sup> – H, F, Cl, або Me.

У деяких утіленнях формули I, R<sup>1a</sup> – H або F.

У деякому втіленні R<sup>1a</sup> – H.

У деякому втіленні R<sup>1a</sup> – F.

У деяких утіленнях формули I R<sup>2</sup> – H, F, Cl, Me, Et або ізопропіл.

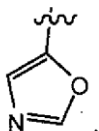
У деяких утіленнях формули I R<sup>2</sup> – H, F або Cl.

У деяких утіленнях формули I R<sup>2</sup> – H, Me, Et або ізопропіл.

У деякому втіленні R<sup>2</sup> – H.

У деякому втіленні R<sup>2</sup> – F,

У деяких утіленнях формули I R<sup>3</sup> – H, метил, етил, ізопропіл, циклопропіл або hetAr<sup>3</sup>. Приклади hetAr<sup>3</sup> охоплюють 5-членні кільця гетероарилу, що мають атом нітрогену та необов'язково мають другий гетероатом, вибраний з N та O. Прикладом є оксазоліл. Конкретна структура R<sup>3</sup>:



- У деяких утіленнях формули I  $R^3$  – H, метил, етил, ізопропіл або оксазоліл.  
 У деяких утіленнях формули I  $R^3$  – H, метил, етил або ізопропіл.  
 У деяких утіленнях формули I  $R^3$  – H, метил або  $\text{hetAr}^3$ .  
 У деяких утіленнях формули I  $R^3$  – H, метил або оксазоліл.
- 5 У деяких утіленнях формули I  $R^3$  – H.  
 У деяких утіленнях формули I  $R^4$  – H, F, Cl, Me, Et або ізопропіл.  
 У деяких утіленнях формули I  $R^4$  – H, F або Cl.  
 У деяких утіленнях формули I  $R^4$  є H, Me, Et або ізопропіл.  
 У деякому втіленні  $R^4$  – H.
- 10 У деякому втіленні  $R^4$  – F.  
 У деяких утіленнях  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибрано з наступного: H, F та Me.  
 У деякому втіленні  $R^5$  – H.  
 У деякому втіленні  $R^6$  – H.  
 У деякому втіленні  $R^7$  – H.  
 У деякому втіленні  $R^8$  – H.
- 15 У деяких утіленнях формули I кожний з  $R^1$  та  $R^4$  – гідроген.  
 У деяких утіленнях формули I кожний з  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  – гідроген.  
 У деяких утіленнях формули I кожний з  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  – гідроген.  
 У деяких утіленнях формули I кожний з  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  – гідроген.
- 20 У деяких утіленнях A –  $-\text{Z}(\text{CH}_2)_p(\text{hetCyc}^{2a})$ .  
 У деяких утіленнях A –  $-\text{NH}-\text{hetCyc}^{2a}$ .  
 У деяких утіленнях A –  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)-\text{hetCyc}^{2a}$ .  
 У деяких утіленнях A –  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-(\text{hetCyc}^{2a})$ .  
 У деяких утіленнях A –  $-\text{O}-\text{hetCyc}^{2a}$ .
- 25 У деяких утіленнях A –  $-\text{O}-(\text{CH}_2)-\text{hetCyc}^{2a}$ .  
 У деяких утіленнях A –  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{hetCyc}^{2a}$ .  
 Приклади  $\text{hetCyc}^{2a}$  охоплюють 5-6-членні гетероциклічні кільця, що мають один або два гетероатоми, незалежно вибрані з N та O. Конкретно  $\text{hetCyc}^{2a}$  охоплює кільця, як-то піролідиніл, піперидиніл та морфолініл. У деяких утіленнях  $\text{hetCyc}^{2a}$  заміщено одним або більше  $R^9$ . У деяких утіленнях,  $\text{hetCyc}^{2a}$  є незаміщеним.
- 30 У деяких утіленнях A –  $-\text{Z}-\text{hetCyc}^{2b}$ .  
 У деяких утіленнях A –  $-\text{NH}(\text{hetCyc}^{2b})$ .  
 В інших утіленнях A –  $-\text{O}-(\text{hetCyc}^{2b})$ .  
 Приклади  $\text{hetCyc}^{2b}$  охоплюють 7-11-членні місткові аза- або діаза-гетероцикли.
- 35 Конкретно  $\text{hetCyc}^{2b}$  охоплює азабіцикло[2,2,1]гептан, азабіцикло[3,2,1]октан, 3-азабіцикло[3,2,1]октан, діазабіцикло[2,2,1]гептан та діазабіцикло[3,2,1]октан.  
 У деяких утіленнях  $\text{hetCyc}^{2b}$  заміщено одним або більше  $R^9$ .  
 У деяких утіленнях  $\text{hetCyc}^{2b}$  незаміщено.
- 40 У деяких утіленнях  $\text{hetCyc}^{2a}$  та  $\text{hetCyc}^{2b}$  необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ , незалежно вибраними з наступного: галоген, (1-6C)алкіл,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-(1-6\text{C алкіл})\text{NR}^a\text{R}^c$ ,  $\text{OR}^a$ , (1-6C алкіл) $\text{OR}^a$  [необов'язково заміщене аміногрупою],  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^c$ ,  $\text{C}(\text{O})(\text{CR}^x\text{R}^y)\text{NR}^a\text{R}^c$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $\text{NHC}(\text{O})(\text{CR}^m\text{R}^n)\text{NR}^a\text{R}^c$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ , (1-6C алкіл)- $\text{hetAr}^1$ , (1-6C алкіл)- $\text{hetCyc}^1$ , оксо та  $\text{C}(\text{O})\text{O}(1-6\text{C алкіл})$ .
- 45 Приклади  $R^9$ , що мають формулу (1-6C)алкіл, охоплюють метил, етил та пропіл.  
 Приклади  $R^9$ , що мають формулу  $\text{NR}^a\text{R}^b$ , охоплюють групи, де  $R^a$  – H або Me, та  $R^b$  – H, метил, етил, пропіл, бутіл, т-бутіл,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ , циклопропіл, феніл або  $\text{CH}_2\text{hetAr}^4$ .  
 Приклади  $\text{hetAr}^4$  охоплюють 6-членні кільця гетероарили, що мають 1-2 атоми нітрогену, наприклад, піридил та піримідил. Конкретні  $R^9$ , коли представлені формулою  $\text{NR}^a\text{R}^b$ , охоплюють  $\text{NH}_2$  та  $\text{NMe}_2$ .
- 50 В інших утіленнях  $R^9$  – група, що має формулу  $\text{NR}^a\text{R}^b$ , де  $R^a$  – H або (1-6C алкіл), та  $R^b$  – H, (1-6C алкіл), (1-6C флуороалкіл), (1-6C алкіл)-O-(1-6C алкіл) або (1-6C алкіл)OH. Далі конкретні  $R^9$  охоплюють  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHMe}$ ,  $\text{NMe}_2$ ,  $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  та  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ .
- 55 Приклади  $R^9$ , що мають формулу (1-6C алкіл) $\text{NR}^a\text{R}^c$ , охоплюють групи, де  $R^a$  – H або Me, та  $R^c$  – H, метил, або циклопропіл. Конкретні  $R^9$ , коли представлені формулою (1-6C алкіл) $\text{NR}^a\text{R}^c$ , охоплюють  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  та  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ .
- Приклади  $R^9$ , що мають формулу  $\text{OR}^a$  охоплюють групи, де  $R^a$  – H або (1-6C) алкіл. Конкретне посилання має на увазі OH. Подальше посилання має на увазі OMe.

Приклади  $R^9$ , що мають формулу  $(1-6C \text{ алкіл})OR^a$ , що необов'язково заміщено аміногрупою, охоплюють групи, де  $R^a$  – H. Конкретні групи таких замісників охоплюють  $CH_2OH$ . Подальшим прикладом  $R^9$  є  $CH(NH_2)CH_2OH$ .

5 Приклади  $R^9$ , що мають формулу  $C(O)NR^aR^c$ , охоплюють групи, де  $R^a$  – H, або Me та  $R^c$  – (1-6C)алкіл, наприклад, метил. Конкретно  $R^1$  є  $C(O)NHMe$ .

10 Приклади  $R^9$ , що мають формулу  $C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$ , охоплюють групи, де  $R^x$  та  $R^y$  незалежно – H або метил,  $R^a$  – H або метил, та  $R^c$  – H або (1-6C)алкіл, наприклад, метил. В іншому утіленні  $R^x$  та  $R^y$  разом з атомом, до котрого вони приєднані, утворюють кільце циклопропілу. Це – кільце циклопропілу форми  $CR^xR^y$ . Конкретні  $R^9$  охоплюють  $C(O)C(CH_3)_2NH_2$ ,  $C(O)CH(CH_3)NH_2$ ,  $C(O)CH_2NH_2$ ,  $C(O)CH_2NMe_2$  та  $C(O)C(\text{циклопіролідін})NH_2$ .

Приклади  $R^9$ , що мають формулу  $NHC(O)R^e$ , охоплюють групи, де  $R^e$  – метил.

Приклади  $R^9$ , що мають формулу  $NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ , охоплюють групи, де  $R^m$  та  $R^n$  незалежно – H або метил,  $R^a$  – H або Me, та  $R^c$  – H або Me. Конкретно  $R^9$  охоплює  $NHC(O)CH_2NH_2$ ,  $NHC(O)CH(CH_3)NH_2$ , та  $NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$ .

15 Приклади  $R^9$ , що мають формулу  $NHC(O)NR^fR^g$  охоплюють групи, де  $R^f$  та  $R^g$  незалежно – H або Me. Конкретно –  $NHC(O)NH_2$ .

Приклади  $R^9$ , що мають формулу  $(1-6C \text{ алкіл})-hetAr^1$  охоплюють групи, де  $hetAr^1$  – 6-членний гетероарил, що має, принаймні, один атом нітрогену, наприклад, піридил. Конкретно  $R^9$  охоплює  $CH_2(\text{пірид-2-іл})$  та  $CH_2(\text{пірид-4-іл})$ .

20 Приклади  $R^9$ , що мають формулу  $(1-6C \text{ алкіл})-hetCyc^1$  охоплюють групи, де  $hetCyc^1$  – 5-6-членне кільце, що має 1-2 атоми нітрогену. Конкретно  $hetCyc^1$  охоплює необов'язково заміщений піперазиніл або піролідиніл. У деяких утіленнях  $hetCyc^1$  необов'язково заміщено OH або алкілом, наприклад, метилом.

У деяких утіленнях  $R^9$  – галоген. Конкретно, наприклад, – флуор.

25 У деяких утіленнях  $R^9$  –  $CF_3$ .

У деяких утіленнях  $R^9$  – CN.

У деяких утіленнях формули I A –  $-Z(CH_2)_p(hetCyc^{2a})$ , де  $hetCyc^{2a}$  необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ , незалежно вибраним з наступного: галоген, (1-6C алкіл),  $C(O)O(1-6C \text{ алкіл})$  та  $-OR^a$ .

30 У деяких утіленнях  $hetCyc^{2a}$  необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ , незалежно вибраним із наступного: F, метил,  $C(O)_2Me$ , OH, та OMe.

У деяких утіленнях формули I, A –  $Z-hetCyc^{2b}$  де  $hetCyc^{2b}$  необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ , незалежно вибраним з наступного: галоген, (1-6C алкіл), та  $-OR^a$ .

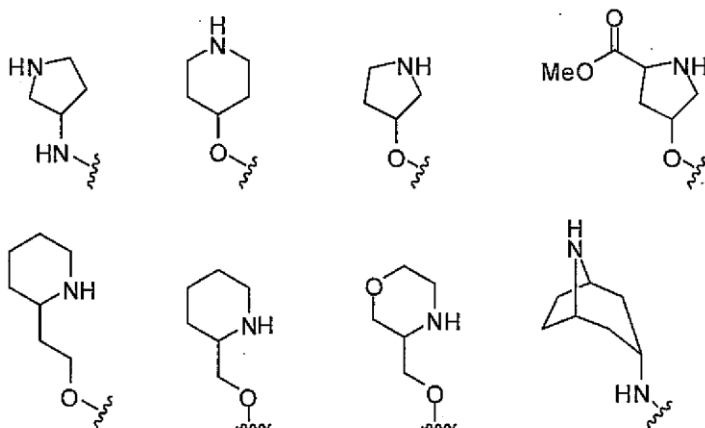
35 У деяких утіленнях  $hetCyc^{2b}$  необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ , незалежно вибраним із наступного: F, Me та OH.

У деяких утіленнях  $hetCyc^{2b}$  незаміщено.

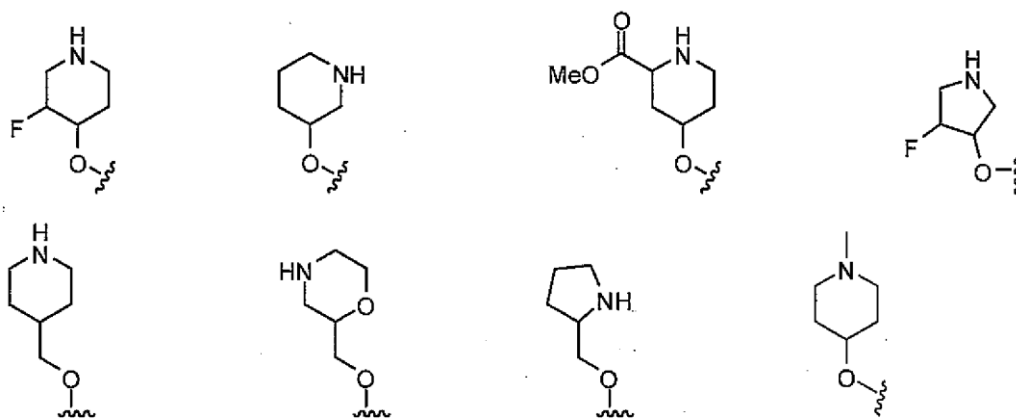
В інших утіленнях  $hetCyc^{2a}$  та  $hetCyc^{2b}$  необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ , незалежно вибраним із наступного:  $NH_2$ ,  $NMe_2$ , Me, OH,  $CH_2OH$ ,  $C(O)NHMe$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2CH_2NH_2$  та  $CO_2Me$ . Конкретне посилання –  $NH_2$ .

40 В інших утіленнях  $hetCyc^{2a}$  та  $hetCyc^{2b}$  необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ , незалежно вибраним із наступного: NH-циклопропіл, NH(т-бутил),  $NHMe$ ,  $HCH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $NHCH_2(\text{пірид-2-іл})$ ,  $NHCH_2(\text{пірид-4-іл})$ , оксо,  $CH(NH_2)CH_2OH$ ,  $C(O)C(CH_3)_2NH_2$ ,  $C(O)CH(CH_3)NH_2$ ,  $C(O)CH_2NH_2$ ,  $C(O)CH_2NMe_2$ ,  $C(O)C(\text{циклопіролідін})NH_2$ ,  $CH_2CH_2NHMe$ ,  $CH_2NMe_2$ ,  $CH_2NH$ -циклопропіл,  $CH_2NHMe$ ,  $CH_2$ -(4-метилпіперазиніл),  $CH_2$ (3-гідроксипіролідиніл),  $NHC(O)Me$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)CH_2NH_2$ ,  $NHC(O)CH(CH_3)NH_2$ ,  $NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$ ,  $CH_2(\text{пірид-2-іл})$ , та  $CH_2(\text{пірид-4-іл})$ .

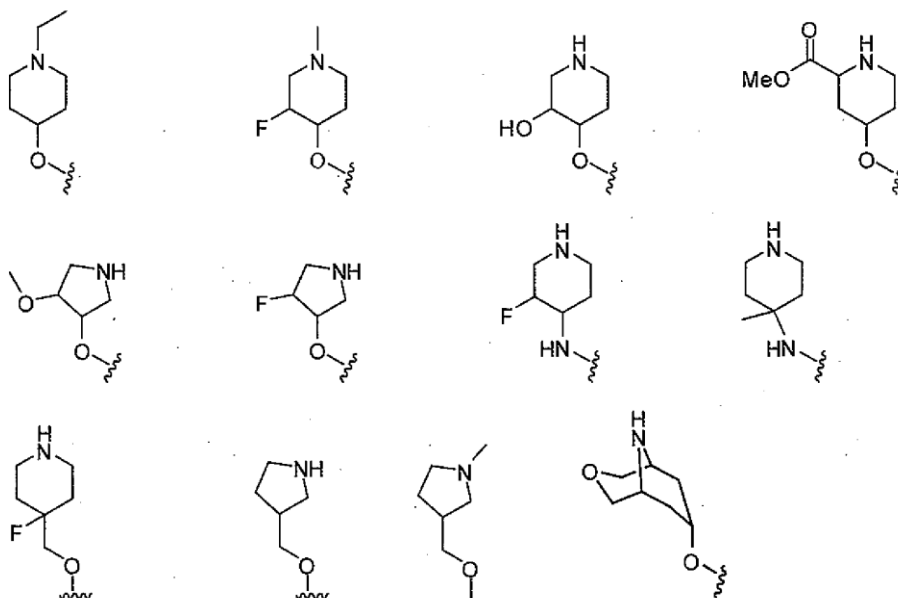
45 Конкретні A, коли представлені формулою  $-Z(CH_2)_p(hetCyc^{2a})$  або  $Z-hetCyc^{2b}$ , охоплюють структури:



Додаткові групи А, якщо вони представлені формулою  $-Z(CH_2)_p(hetCyc^{2a})$  або  $Z-hetCyc^{2b}$ , охоплюють структури:



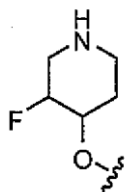
5



Показані вище А охоплюють цис- та транс-ізомери, де це можливо.

10 У деяких утіленнях формули I А –  $-O-hetCyc^{2a}$ . У конкретних утіленнях  $hetCyc^{2a}$  заміщено флуором. У конкретних утіленнях  $hetCyc^{2a}$  – кільце піперидинілу. У конкретних утіленнях А – група, що має формулу:





У конкретних утіленнях А є в транс-конфігурації.

У деяких утіленнях А – ZR<sup>10</sup>. У деяких утіленнях Z – О. У деяких утіленнях Z – N.

Конкретні R<sup>10</sup> охоплюють (1-6С алкіл) із прямими розгалуженим ланцюгом. У деяких утіленнях R<sup>10</sup> заміщено NR'R". Конкретне посилання – NH<sub>2</sub>. Конкретно R<sup>10</sup> – CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Додатково R<sup>10</sup> охоплює CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> та CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Конкретно А, коли представлено групами ZR<sup>10</sup>, охоплює -ОМе, -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> та -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

У деяких утіленнях А – ZR<sup>11</sup>. У деяких утіленнях Z – О. У деяких утіленнях А – N. У деяких утіленнях R<sup>11</sup> заміщено NR'R". У деяких утіленнях R' та R" незалежно вибрано з наступного: Н та метил. Конкретне посилання – NH<sub>2</sub>. Конкретні приклади R<sup>11</sup> охоплюють аміно-заміщений цикlopентил та аміно-заміщений циклогексил. Конкретно А є: NH<sub>2</sub>

Приклади А, коли представлені ZR<sup>11</sup>, охоплюють цис- та транс-ізомери.

У деяких утіленнях В – CN.

У деяких утіленнях В – Н.

У деяких утіленнях В – OR<sup>h</sup>.

У деяких утіленнях В представлено OR<sup>h</sup>, де R<sup>h</sup> – Н.

У деяких утіленнях В представлено OR<sup>h</sup>, де R<sup>h</sup> – CF<sub>3</sub>.

Конкретно OR<sup>h</sup>, коли R<sup>h</sup> представлено (1-6С)алкілом, охоплюють ОМе, ОEt та О-(ізобутил).

Конкретно OR<sup>h</sup>, коли R<sup>h</sup> представлено групою -(1-6С алкіл)-(3-6С циклоалкіл), охоплюють -О-(1-6С алкіл)-циклопропіл, наприклад, -OCH<sub>2</sub>-циклопропіл.

Конкретно OR<sup>h</sup>, коли R<sup>h</sup> представлено групою -(1-6С алкіл)-О-(1-6С алкіл), охоплюють -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОМе та -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОМе.

Конкретно OR<sup>h</sup>, коли R<sup>h</sup> представлено групою -(1-6С алкіл)ОН, охоплює -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОН.

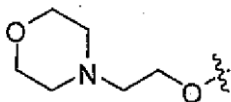
Конкретно OR<sup>h</sup>, коли R<sup>h</sup> представлено групою -(1-6С алкіл)-S-(1-6С алкіл), охоплює -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SMe.

Конкретно OR<sup>h</sup>, коли R<sup>h</sup> представлено групою -(1-6С алкіл)NR'R", охоплює групи, де R' та R" незалежно – Н або Ме, наприклад, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> та -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>. Подальший приклад OR<sup>h</sup> охоплює -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Конкретно OR<sup>h</sup>, коли R<sup>h</sup> представлено hetCyc<sup>4</sup>, охоплює групи, де hetCyc<sup>4</sup> – 5-6-членне гетероциклічне кільце, що має 1-2 атоми, незалежно вибрані з N та О. У деяких утіленнях R<sup>h</sup> – 5-6-членний гетероцикл, що має атом кисню в кільці, наприклад, кільце тетрагідрофуранілу або тетрагідропіранілу. Приклади OR<sup>h</sup> охоплюють:

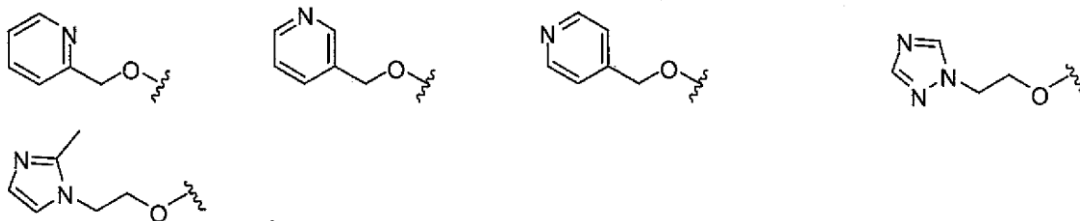


Конкретно OR<sup>h</sup>, коли R<sup>h</sup> представлено (1-6С алкіл)hetCyc<sup>4</sup>, охоплює групи, де hetCyc<sup>4</sup> – 5-6-членне гетероциклічне кільце, що має 1-2 атоми, незалежно вибрані з N та О. Конкретний приклад OR<sup>h</sup> охоплює структуру:



Конкретно OR<sup>h</sup>, коли R<sup>h</sup> представлено (1-6С алкіл)арил, охоплює групи, де арил – фенол, як-то OCH<sub>2</sub>Ph.

Конкретно OR<sup>h</sup>, коли R<sup>h</sup> представлено (1-6С алкіл)-hetAr<sup>5</sup>, охоплює групи, де hetAr<sup>5</sup> – 5-6-членне кільце гетеро арилу, що має 1-3 атоми нітрогену. Приклади охоплюють піридил, триазоліл та піразоліл. У деяких утіленнях hetAr<sup>3</sup> заміщено групою, вибраною з (1-6С)алкілу. Конкретні приклади OR<sup>h</sup> охоплюють структури:

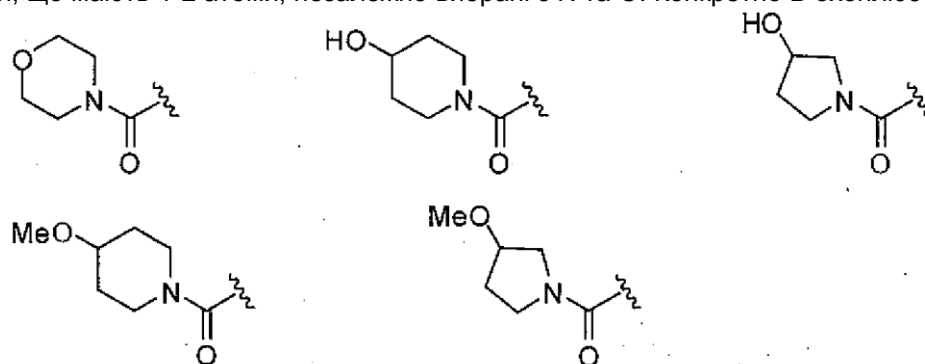


У деяких утіленнях формули I В – OR<sup>h</sup>, де R<sup>h</sup> – (1-6С алкіл)-О-(1-6С алкіл), hetCys<sup>4</sup> або -(1-6С алкіл)-(3-6С циклоалкіл).

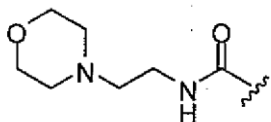
У деяких утіленнях формули I В – OR<sup>h</sup>, де R<sup>h</sup> – (1-6С алкіл)-О-(1-6С алкіл), 5-6-членний гетероцикл, що має атом оксигену в кільці, або –CH<sub>2</sub>(циклопропіл).

У деяких утіленнях В – C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>. У деяких утіленнях R<sup>i</sup> – Н. У деяких утіленнях R<sup>i</sup> – (1-6С алкіл), наприклад, метил. В інших утіленнях R<sup>j</sup> – (1-6С алкіл)О(1-6С алкіл), наприклад, (1-6С алкіл)ОМе. В інших утіленнях R<sup>j</sup> – (1-6С алкіл)ОН, наприклад, (1-6С алкіл)ОН. Конкретно В охоплює -C(O)NHMe, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОМе та -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОН. Далі приклад охоплює-C(O)NMe<sub>2</sub>.

У деяких утіленнях В – C(O)hetCys<sup>3</sup>. Приклади hetCys<sup>3</sup> охоплюють 5-6-членні гетероциклічні кільця, що мають 1-2 атоми, незалежно вибрані з N та О. Конкретно В охоплює структури:



У деяких утіленнях В – C(O)(1-6С алкіл)hetCys<sup>3</sup>. У деяких утіленнях В – C(O)NH(1-6С алкіл)hetCys<sup>3</sup>. Приклади hetCys<sup>3</sup> охоплюють 5-6-членні гетероциклічні кільця, що мають 1-2 атоми, незалежно вибрані з Н та О. У деяких утіленнях hetCys<sup>3</sup> заміщено ОН або ОМе. Конкретно В охоплює структуру:



У деяких утіленнях В – hetAr<sup>2</sup>. Приклади hetAr<sup>2</sup> охоплюють 5-6-членні кільця гетероарили, що мають 1-2 атоми нітрогену. У деяких утіленнях hetAr<sup>2</sup> заміщено групою -О-(1-6С алкіл), як-то метоксил. Конкретно В охоплює 3-піридил, 4-піридил та 4-метоксипірид-3-іл. Приклади далі охоплюють групи піридину, необов'язково заміщені (1-6С)алкілом, наприклад, метилом. Конкретний приклад охоплює 4-метилпірид-3-іл. Додаткові приклади В, коли представлені hetAr<sup>2</sup>, охоплюють піримідил, як-то 2-піримідил та 5-піримідил.

У деяких утіленнях В – SR<sup>k</sup>. У деяких утіленнях R<sup>k</sup> – 3-6-членне карбоциклічне кільце. В інших утіленнях R<sup>k</sup> – -(1-6С алкіл)О(1-6С алкіл), наприклад, (1-6С алкіл)ОСН<sub>3</sub>. Конкретно В охоплює S-циклогексил та S(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)ОСН<sub>3</sub>.

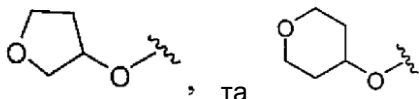
У деяких утіленнях В – Ar<sup>1</sup>. У деяких утіленнях Ar<sup>1</sup> – фенол, котрий незаміщено або заміщено наступним: ОН, О-(1-6С алкіл), C(O)<sub>2</sub>(1-6С алкіл) або (1-6С алкіл)NR'R". Конкретно В охоплює фенол, гідроксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-(метиламіно)феніл або 4-(метоксикарбоніл)феніл.

У деяких утіленнях В – -(1-6 алкіл)NR'R". Конкретно це охоплює CH<sub>2</sub>NHMe та CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>.

У деяких утіленнях В – -SO<sub>2</sub>N(1-6 алкіл)<sub>2</sub>, наприклад, SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>.

У деяких утіленнях В – (1-3С)алкіл. Конкретно – етил.

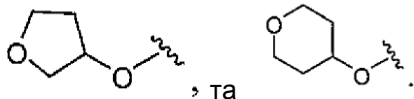
У деяких утіленнях формули I В вибрано з наступного: OR<sup>h</sup>, (1-3С)алкіл, hetAr<sup>2</sup> та hetCys<sup>4</sup>. У деяких утіленнях В вибрано з наступного: -ОСН<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОСН<sub>3</sub>, -ОСН<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОН, -ОСН<sub>2</sub>(циклопропіл), етил, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 4-метилпірид-3-іл, 2-піримідил, 5-піримідил,



У деяких утіленнях формули I В вибрано з  $OR^h$ .

У деяких утіленнях  $R^h$  – (1-6C алкіл)-O-(1-6C алкіл), (1-6C алкіл)-(3-6C циклоалкіл), -(1-6C алкіл)ОН, або  $hetCyc^4$ .

У деяких утіленнях формули I В вибрано з  $-OCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ ,  $-OCH_2$ (циклопропіл),



У деяких утіленнях формули I В –  $-OCH_2CH_2OCH_3$ .

У деяких утіленнях формули I В –  $hetAr^2$ .

У деяких утіленнях В – піридил або піримідил.

У деяких утіленнях формули I В вибрано з наступного: 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил або 2-піримідил.

У деяких утіленнях формули I В – 3-піридил.

Сполуки формули I охоплюють сполуки, де:

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

Z – O або NH;

p дорівнює 0, 1 або 2;

$hetCyc^{2a}$  – 5 або 6-членне гетероциклічне кільце, що має 1-2 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N та O, де  $hetCyc^{2a}$  необов'язково заміщено одним або більше R;

$hetCyc^{2b}$  – 7-12-членна спіроциклічна або місткова гетероциклічна кільцева система, що має 1-2 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N та O, де  $hetCyc^{2b}$  необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ ;

$R^{10}$  – 1-6C алкіл або (1-6C алкіл)NR'R'';

$R^{11}$  – (5-6C)циклоалкіл, заміщений NR'R'';

B –  $OR^h$ , (1-3C)алкіл або піридил;

$R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$ , та  $R^4$  незалежно – H або F;

$R^3$  – H, F або  $hetAr^3$ ;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  незалежно – H або F;

кожен  $R^9$  незалежно вибрано з наступного: галоген,  $C(O)O$ (1-6C алкіл), (1-6C алкіл), ОН, та  $-O$ (1-6C алкіл);

$R^h$  – (1-6C алкіл)-O-(1-6C алкіл), 5-6-членний гетероцикл, що має кільцевий атом оксигену, або циклопропілметил;

$hetAr^3$  – 5-6-членне кільце гетероарила що має 1-2 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N та O; та

$R^1$  та  $R''$  незалежно – H або (1-6C)алкіл.

Термін "галоген" як тут застосовано охоплює F, Cl, Br, та I.

Термін " $C_1$ - $C_6$  алкіл" як тут застосовано стосується насиченого лінійного або розгалуженого ланцюгу моновалентних вуглеводневих радикалів одного – шести атомів карбону, відповідно. Приклади охоплюють, але без обмеження, метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-метил-1-пропіл, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл, 2,2-диметилпропіл, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил та 3,3-диметил-2-бутил.

Термін "-(1-6C алкіл)-(3-6C циклоалкіл)" стосується насиченого лінійного або з розгалуженим ланцюгом моновалентного вуглеводного радикалу з одним – шістьма атомами карбону, де один з атомів гідрогену заміщено 3-6-членним циклоалкілом.

Згідно із заявленим винаходом знайдено, що сполуки є інгібіторами тирозин-кінази рецептору класу 3 та є корисними в лікуванні захворювань раком, як-то гематологічні раки (наприклад, лейкемії, як-то AML), рак молочної залози, рак ободової кишки, гліоми, фіброз (охоплюючи фіброз печінки та фіброз легенів та склеродерма).

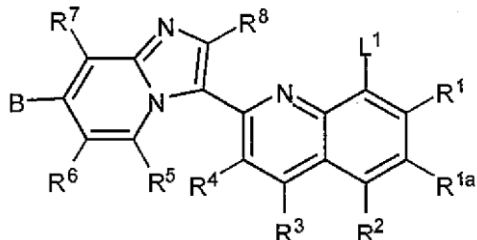
Зрозуміло, що деякі сполуки згідно із винаходом можуть містити один або більше центрів асиметрії, і тому їх можна отримувати та виділяти в суміші ізомерів, як-то рацемічна суміш, або в енантімерно чистій формі.

Крім того, зрозуміло, що сполуки формули I або їх солі можна виділяти у формі сольватів, отже, будь-який такий сольват охоплено в межах заявленого винаходу.

Сполуки формули I охоплюють їх фармацевтично прийнятні солі. Крім того, сполуки формули I також охоплюють інші солі таких сполук, котрі не є обов'язково фармацевтично прийнятними солями, та котрі можуть бути корисними як інтермедіати для отримання та/або очищення сполук формули I та/або для розділення енантіомерів сполук формули I.

Згідно із іншим аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб отримання сполуки формули I або її солі як визначено тут, котрий полягає в наступному:

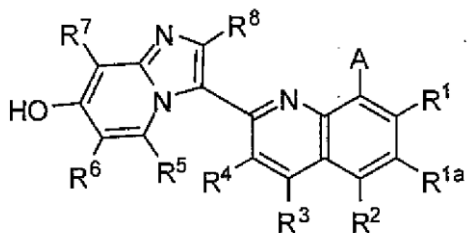
(а) для сполуки формули I, де A –  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n(\text{hetCyc}^{2a})$ ,  $-\text{NH}-(\text{hetCyc}^{2b})$ ,  $\text{NHR}^{10}$  або  $\text{NHR}^{11}$ , сполучення відповідної сполуки, що має формулу II



## II

де  $L^1$  – відщеплювана група або атом, зі сполукою, що має формулу  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n(\text{hetCyc}^{2a})$ ,  $\text{H}_2\text{N}-\text{hetCyc}^{2b}$ ,  $\text{NH}_2\text{R}^{10}$  або  $\text{NH}_2\text{R}^{11}$ , застосовуючи каталізатор - паладій та ліганд у присутності основи; або

(b) для сполуки формули I, де B –  $\text{OR}^h$ , реакція відповідної сполуки, що має формулу III

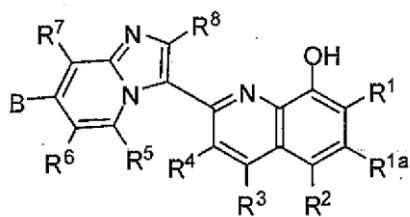


## III

зі сполукою формули  $\text{R}^h\text{-L}^2$ , де  $L^2$  – відщеплювана група, у присутності основи; або

(c) для сполуки формули I, де B –  $\text{OR}^h$ , реакція відповідної сполуки, що має формулу III, зі сполукою, що має формулу  $\text{R}^h\text{-OH}$ , у присутності реагенту сполучення; або

(d) для сполуки формули I, де A –  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ ,  $-\text{O}-\text{hetCyc}^{2b}$ ,  $\text{OR}^{10}$  або  $\text{OR}^{11}$ , реакція відповідної сполуки, що має формулу IV

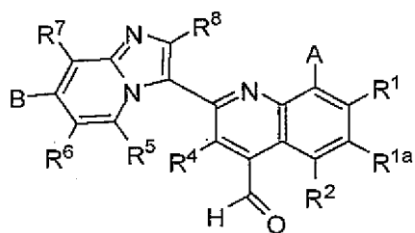


## IV

з відповідною сполукою, що має формулу  $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ ,  $\text{HO}-\text{hetCyc}^{2b}$ ,  $\text{HOR}^{10}$  або  $\text{HOR}^{11}$ , у присутності засобу сполучення та трифенілфосфіну в придатному розчиннику; або

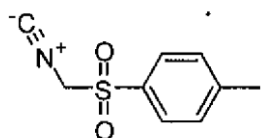
(e) для сполуки формули I, де A –  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ , реакція сполуки формули IV зі сполукою, що має формулу  $\text{MeSO}_2\text{-O}(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ , у присутності основи; або

(f) для сполуки формули I, де  $\text{R}^3$  –  $\text{hetAr}^3$ , та  $\text{hetAr}^3$  – оксазоліл, що циклізує сполуку, яка має формулу V

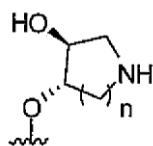


**V**

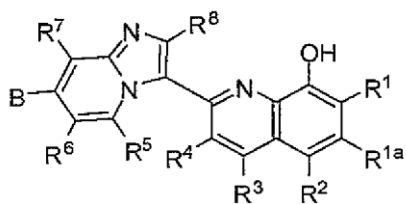
зі сполукою, що має формулу



- 5 у присутності основи; або  
(г) для сполуки формули I, де A –

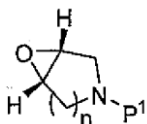


та n дорівнює 1 або 2, реакція відповідної сполуки, що має формулу IV



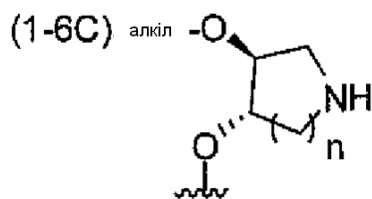
**IV**

зі сполукою, що має формулу

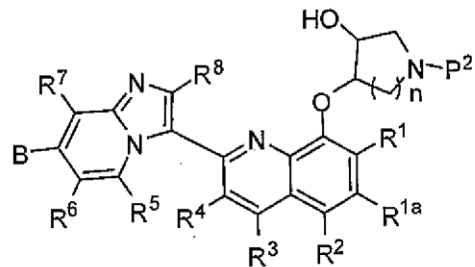


10

де n дорівнює 1 або 2, та P<sup>1</sup> – захисна група аміну, у присутності основи; або  
(h) для сполуки формули I, де A є:



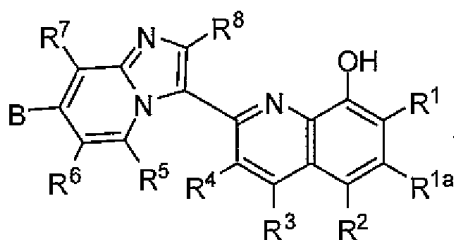
та n дорівнює 1 або 2, реакція відповідної сполуки, що має формулу VII



**VII**

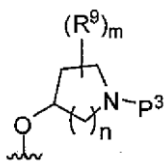
15

де  $n$  дорівнює 1 або 2, та  $P^2$  – H або захисна група аміну, зі сполукою, що має формулу (1-6C.алкіл) $L^3$ , де  $L^3$  – відщеплювана група або атом у присутності основи; або  
(i) для сполуки формули I, де A – O-(1-6C алкіл)NR'R'', реакція сполуки, що має формулу IV

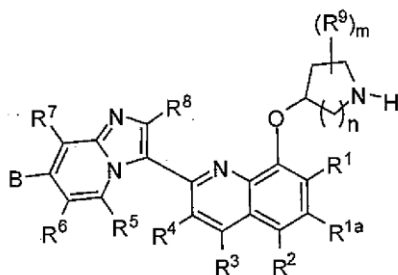


## IV

- 5 зі сполукою, що має формулу  $L^4$ -(1-6C алкіл)NR'R'', де  $L^4$  – відщеплювана група або атом, у присутності основи та необов'язково у присутності каталізатору фазового переносу; або  
(j) для сполуки формули I, де A є:



та  $n$  дорівнює 1 або 2,  $P^3$  – (1-6C)алкіл, реакція відповідної сполуки, що має формулу VIII



10

зі сполукою, що має формулу  $HC(O)P^{3a}$ , де  $P^{3a}$  – H або (1-6C)алкіл, у присутності відновлювального засобу; та

видалення будь-якої захисної групи або груп та необов'язково утворення солі

- 15 Стосовно способу (a), відщеплюваним атомом  $L^1$  може бути, наприклад, атом галогену, як-то Br або I. Альтернативно,  $L^1$  може бути відщеплюваною групою, як-то гідрокарбілсульфонілоксил, наприклад, група трифлату, або арилсульфонілоксил або алкілсульфонілоксил, як-то месилат або тозилат. Придатні паладієві каталізатори охоплюють Pd(0) та Pd(II)-каталізатори, наприклад,  $Pd_2(dba)_3$  та  $Pd(OAc)_2$ . Придатні ліганди охоплюють рац-BINAP або DIPHOS. Основою може бути, наприклад, карбонат лужного металу або алкоксид, як-то, наприклад, цезій карбонат або натрій трет-бутоксид. Придатні розчинники охоплюють апротонні розчинники, як-то етери (наприклад, тетрагідрофуран або п-діоксан) або толуол. Сполучення сполуки формули (II) з  $HNR^{10}R^{11}$  можна легко робити при температурі між 0 °C та нагріванням із дефлегматором, та конкретніше – при нагріванні з дефлегматором.

- 25 Стосовно способу (b), відщеплюваним атомом  $L^1$  може бути, наприклад, атом галогену, як-то Br, Cl або I. Альтернативно  $L^1$  може бути відщеплюваною групою, наприклад, арилсульфонілоксилем або алкілсульфонілоксилем, як-то месилат або тозилат. Основою може бути, наприклад, гідрид або карбонат лужного металу, як-то натрій гідрид, калій гідрид, натрій карбонат, калій карбонат або цезій карбонат. Придатні розчинники охоплюють апротонні розчинники, як-то етери (наприклад, тетрагідрофуран або п-діоксан), ДМФ або ацетон. Реакцію можна легко проводити при температурі -78 – 100 °C.

- 30 Стосовно способу (c), реагентом сполучення може бути будь-який придатний реагент, відомий спеціалістам у рівні техніки, наприклад, DEAD та  $PPh_3$ . Придатні розчинники охоплюють апротонні розчинники, як-то етери (наприклад, тетрагідрофуран). Реакцію можна легко проводити при температурі -78 – 100 °C.

- 35 Стосовно способу (d), реагентом сполучення може бути будь-який придатний реагент, відомий спеціалістам у рівні техніки, наприклад, DEAD та  $PPh_3$ . Придатні розчинники охоплюють

апротонні розчинники, як-то етери (наприклад, тетрагідрофуран). Реакцію можна легко проводити при температурі -78 – 100 °C.

5 Стосовно способу (е), основою може бути, наприклад, гідрид або карбонат лужного металу, як-то натрій гідрид, калій гідрид, натрій карбонат, калій карбонат або цезій карбонат. Придатні розчинники охоплюють апротонні розчинники, як-то етери (наприклад, тетрагідрофуран або п-діоксан), диметилформамід, диметилацетамід, або ацетон. Реакцію можна легко проводити при температурі від температури навколишнього середовища до 100 °C.

10 Стосовно способу (f), основою може бути, наприклад, гідрид або карбонат лужного металу, як-то натрій гідрид, калій гідрид, натрій карбонат, калій карбонат або цезій карбонат. Придатні розчинники охоплюють спирти, як-то метанол. Реакцію можна легко проводити при температурі від температури навколишнього середовища до 100 °C.

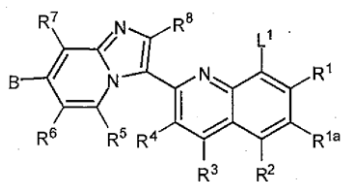
15 Стосовно способу (g), основою може бути, наприклад, гідрид або карбонат лужного металу, як-то натрій гідрид, калій гідрид, натрій карбонат, калій карбонат або цезій карбонат. Придатні розчинники охоплюють апротонні розчинники, як-то етери (наприклад, тетрагідрофуран або п-діоксан), диметилформамід, диметилацетамід або ацетон. Реакцію можна легко проводити при температурі від температури навколишнього середовища до 100 °C.

20 Стосовно способу (h), основою може бути, наприклад, гідрид лужного металу, як-то натрій гідрид, калій гідрид, або літій гідрид. Придатні розчинники охоплюють апротонні розчинники, як-то етери (наприклад, тетрагідрофуран або п-діоксан), диметилформамід, диметилацетамід або ацетон. Відщеплюваним атомом L<sup>3</sup> може бути, наприклад, атом галогену, як-то Br, Cl або I. Альтернативно L може бути відщеплюваною групою, наприклад, арилсульфонілоксилом або алкілсульфонілоксилом, як-то месилат або тозилат.

25 Стосовно способу (i), основою може бути, наприклад, гідроксид лужного металу, як-то натрій гідроксид, калій гідроксид, літій гідроксид або цезій гідроксид. Придатні розчинники охоплюють апротонні розчинники, як-то етери (наприклад, тетрагідрофуран або п-діоксан), диметилформамід, диметилацетамід або ацетон. Відщеплюваним атомом L<sup>4</sup> може бути, наприклад, атом галогену, як-то Br, Cl або I. Альтернативно L<sup>4</sup> може бути відщеплюваною групою, наприклад, арилсульфонілоксилом або алкілсульфонілоксилом, як-то месилат або тозилат. Реакцію необов'язково проводити в присутності каталізатору фазового переносу, як-то тетрабутиламоній йодид. Реакцію можна легко проводити при температурі в діапазоні від температури навколишнього середовища до 100 °C.

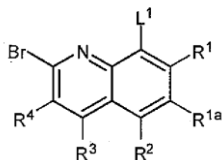
30 Стосовно способу (j), придатні відновлювальні засоби охоплюють реагенти боргідриду, як-то натрій триацетоксидборгідрид або натрій ціаноборгідрид. Аміни придатної захисної групи для вищенаведених способів охоплюють будь-яку придатну захисну групу аміну, наприклад, як описано в Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Приклади амінів захисної групи охоплюють ацил- та алкоксикарбоніл, як-то т-бутоксикарбоніл (BOC).

Сполуку формули II

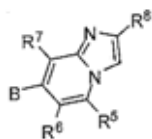


## II

40 можна отримувати реакцією відповідного 2,8-дибромхіноліну, що має формулу



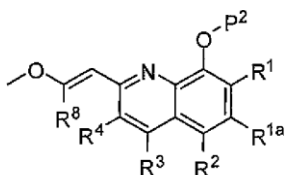
з відповідною сполукою, що має формулу



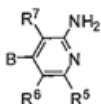
45 застосовуючи паладієвий каталізатор (як-то Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> або Pd(OAc)<sub>2</sub>) та комплексну сполуку паладій-ліганд (наприклад, рац-BINAP або DIPHOS) у присутності

придатної основи, наприклад, лужний метал карбонату або алкоксид-основи (наприклад, цезій карбонату, калій карбонату, або натрій трет-бутоксиду) у придатному розчиннику (як-то толуол або діоксан), приблизно, у діапазоні від температури навколишнього середовища до температури нагрівання з дефлегматором.

5 Сполук формули IV можна отримувати реакцією сполуки, що має формулу



де P<sup>2</sup> – захисна група спирту, як-то т-бутилдиметилсиліл, зі сполукою, що має формулу



у присутності N-бромосукциніміду або N-хлоросукциніміду в придатному розчиннику (як-то ТГФ).

Сполуки формул (II), (III) та (IV) уважаються новими, та їх запропоновано згідно із наступними аспектами винаходу.

Здатність сполук тесту діяти як інгібітори PDGFR можна показати аналізом, описаним у прикладі А.

15 Здатність сполук тесту діяти як інгібітори FLT3 можна показати аналізом, описаним у прикладі В.

Сполуки формули I є корисними для лікування хвороб та розладів, опосередкованих тирозин-кіназами рецептору класу 3 та/або класу 5. У конкретних утіленнях сполуки цього винаходу є інгібіторами тирозин-кіназ одного або більше рецепторів класу 3, наприклад, PDGFR та FLT3. Наприклад, сполуки цього винаходу є корисними в лікуванні фіброзу (охоплюючи фібрози легенів, печінки та нирок), склеродерми, та раків, охоплюючи гематологічні злоякісні хвороби.

Як тут застосовано, термін лікування охоплює профілактику а також лікування наявних станів.

25 Приклади гематологічних злоякісних хвороб охоплюють, наприклад, наступне: лейкоїї, лімфоми (лімфома не Ходжкіна), хвороба Ходжкіна (також названа лімфомою Ходжкіна), та, наприклад, міелома, гостра лімфоцитарна лейкоїї (ALL), гостра мієлоїдна лейкоїї (AML), гостра промієлоцитарна лейкоїї (APL), хронічна лімфоцитарна лейкоїї (CLL), хронічна мієлоїдна лейкоїї (CML), хронічна нейтрофільна лейкоїї (CNL), гостра недиференційована лейкоїї (AUL), анапластична багатоклітинна лімфома (ALCL), пролімфоцитарна лейкоїї (PML), ювенільна мієломоноциклічна лейкоїї (JMML), Т-клітинна AML дорослих, AML з триродовідною мієлодисплазією (AML/TMDS), змішана потомствена лейкоїї (MIX), синдроми мієлодисплазії (MDS), мієлопроліферативні розлади (MPD) та множинна міелома (MM).

30 Конкретні приклади збуджених або залежних від PDGFR раків, котрі можна лікувати сполуками цього винаходу, охоплюють наступне: дерматофібросаркомні бугри (DFSB), хронічна мієломоноцитарна лейкоїї (CMML), гіперзозинофілійний синдром (HES), злоякісна астроцитом (GBM) та шлунково-кишкові стромальні неоплазми (GIST).

Інгібітори FLT3 також можуть бути корисними для лікування наступного: імунно-залежні розлади, як-то відторгнення трансплантату кісткового мозку, відторгнення твердого органу після трансплантування, анкілозувальний спондиліт, артрит, апластична анемія, хвороба Бехгета, хвороба Граве, гемолітична анемія, синдром гіпер-IgE, ідіоматична тромбоцитопенічна пурпура (ITP), розсіяний склероз (МС), ревматоїдний артрит, грануломатоз Вегенера, цукровий діабет 1 типу, астеничний бульбарний параліч та псоріаз.

45 Конкретні сполуки цього винаходу є інгібіторами Pim-1, і тому є корисними в лікуванні хвороб та розладів, опосередкованих Pim-1, як-то раки, як-то гематологічні раки.

Отже, згідно із іншим аспектом цього винаходу запропоновано спосіб лікування хвороби або медичних станів у ссавця, опосередкованих тирозин-кіназою рецептору класу 3 та/або класу 5, що полягає в застосуванні до названого ссавця одної або більше сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, або проліків у кількості, ефективній для лікування або попередження названого розладу.



Згідно із іншим аспектом цього винаходу запропоновано спосіб лікування хвороби або медичних станів у ссавця, опосередкованих Pim-1, що полягає в застосуванні до названого ссавця одної або більше сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, або проліків у кількості, ефективній для лікування або попередження названого розладу.

Вираз "ефективна кількість" означає кількість сполуки, застосовуваної до ссавця при потребі такого лікування, достатньої для (i) лікування або попередження конкретної хвороби, стану або розладу, опосередкованих тирозин-кіназою рецептору класу 3, (ii) послаблення, покращення або усунення одного або більше симптомів конкретної хвороби, стану або розладу, або (iii) попередження, або затримування появи одного або більше симптомів конкретної хвороби, стану або розладу, описаних тут.

Кількість сполуки формули I слід варіювати залежно від факторів, як-то конкретна сполука, стан хвороби та її важкість, природа (наприклад, маса) ссавця, при потребі лікування, але, однак, може регулярно визначатися спеціалістом у рівні техніки.

Як тут застосовано, термін "ссавець" стосується теплокровної тварини, яка має або є при ризику розвитку описаної тут хвороби, та охоплює, але без обмеження, наступне: морські свинки, собаки, коти, пацюки, миші, хом'яки та примати, охоплюючи людей.

Сполуки заявленого винаходу можна застосовувати в комбінації з одними або більше додатковими ліками, наприклад, протизапальною сполукою, протифіброзною сполукою або хіміотерапевтичною сполукою, що працює за таким же або відмінним механізмом дії.

Сполуки винаходу можна застосовувати будь-яким придатним шляхом, наприклад, у шлунково-кишковий тракт (наприклад, ректально або перорально), ніс, легені або м'язи, трансдермально, або дермально. Сполуки можна застосовувати в будь-якій придатній формі застосування, наприклад, як таблетки, порошки, капсули, розчини, дисперсії, суспензії, сиропи, спреї, супозиторії, гелі, емульсії, пластирі т.д. Такі композиції можуть містити звичайні складові у фармацевтичних препаратах, наприклад, розріджувачі, носії, модифікатори рН, замінники цукру, наповнювачі, та додаткові активні засоби. Якщо бажаним є парентеральне застосування, композиції повинні бути стерильними у формі розчину або суспензії, придатної для ін'єкції або інфузії. Так композиції складають подальший аспект винаходу.

Згідно із ще одним аспектом заявленого винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, котра містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, як визначено вище. В одному утіленні фармацевтична композиція охоплює сполуку формули I разом із фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Згідно із ще одним аспектом заявленого винаходу запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в терапії, як-то лікування стану, опосередкованого тирозин-кіназою рецептору класу 3.

У деяких утіленнях згідно із винаходом запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні раку.

У деяких утіленнях згідно із винаходом запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні фіброзу.

У деяких утіленнях згідно із винаходом запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні склеродерми.

Згідно із іншим аспектом заявленого винаходу запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в терапії, як-то лікування стану, опосередкованого Pim-1.

Згідно із наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаменту для лікування стану, опосередкованого тирозин-кіназою рецептору класу 3.

Згідно із наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаменту для лікування стану, опосередкованого Pim-1.

#### Приклади

Наступні приклади ілюструють винахід. В описаних нижче прикладах, якщо не вказано інакше, усі температури надано в градусах Цельсія. Реагенти купували від комерційних постачальників, як-то Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI or Maybridge, та застосовували без подальшого очищення, якщо не вказано інакше. Тетрагідрофуран (ТГФ), дихлорметан (DCM, метиленхлорид), толуол, та діоксан купували від Aldrich в надійних герметизованих посудинах та застосовували в тому вигляді як отримували.

Нижченаведені реакції взагалі проводили під підвищеним тиском азоту або аргону, або з осушувальним патроном (якщо не вказано інакше) у безводних розчинниках, та реакційні

посудини звичайно оснащували гумовою прокладкою для уведення субстратів та реагентів через шприц. Сляні посудини сушили в термостаті та/або термічною сушкою.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР отримували як розчини  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  або  $\text{d}_6$  ДМСО (наведено в  $\text{млн}^{-1}$ ), застосовуючи тетраметилсилан ( $0,00 \text{ млн}^{-1}$ ) або залишковий розчинник ( $\text{CDCl}_3$ :  $7,25 \text{ млн}^{-1}$ ;  $\text{CD}_3\text{OD}$ :  $3,31 \text{ млн}^{-1}$ ;  $\text{D}_2\text{O}$ :  $4,79 \text{ млн}^{-1}$ ;  $\text{d}_6$ -ДМСО:  $2,50 \text{ млн}^{-1}$ ) як зразковий стандарт. При сповіщенні щодо мультиплетностей піку застосовували наступні скорочення: s (синглет), d (дублет), t (триплет), m (мультиплет), br (розширений), dd (дублет дублетів), dt (дублет триплетів). Константу взаємодії надано в герцах (Гц).

#### Приклад А

##### Аналіз клітинної PDGFR

Здатність сполук цього винаходу інгібувати індуковане PDGF фосфоритування PDGFR оцінювали, застосовуючи клітини NIH3T3 мишей.

25 000 клітин в DMEM, доповнених 10 % телячою сироваткою крові, додавали до кожної лунки 96-лункової планшети клітинної культури. Планшети інкубували в інкубаторі при  $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$  протягом 6-8 годин. Потім планшети промивали та інкубували з DMEM без сироватки, та клітини повертали до інкубатору й тримали при  $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$  протягом 16-20 годин.

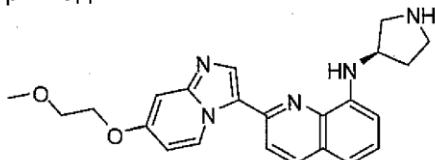
Додавали розчини сполуки тесту при кінцевих концентраціях 0-5 % ДМСО, та клітини інкубували в інкубаторі при  $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$  протягом 1 години. Потім додавали ліганд PDGF-BB ( $75 \text{ нг/мл}$ ) та інкубували протягом 15 хвил. Клітини промивали PBS та закріплювали в 3,7 % формальдегіді в PBS протягом 10 хвил. А потім – промивання в PBS/0,2 % Triton X-100 та просочування в 100 % MeOH протягом 10 хвил. Клітини блокували в блокувальному буфері Odyssey (LI-COR Biosciences) протягом 1 години. Антитіла для фосфорилювання PDGFRp та загальної PDGFRp додавали до клітин та інкубували протягом 3 годин. Після промивання PBS/0,2 % TritonX-100 клітини інкубували із флуоресцентно-міченими вторинними антитілами (козином IgG-IRDye800 проти кролів та козином IgG-Alexa Fluor 680 проти мишей) протягом додаткової години. Потім клітини промивали PBS та визначали флуоресценцію при двох довжинах хвиль, застосовуючи Odyssey Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences). Сигнал фосфорилюваної PDGFR нормували до сигналу загальної PDGFR. Сполуки цього винаходу мали величини  $\text{IC}_{50}$  менше 10  $\mu\text{M}$  в цьому аналізі.

#### Приклад В

##### Аналіз клітинної FLT3

Інгібування FLT3-ліганд (FL)-індукованої фосфоризованої FLT3 у клітинах RS4;11 людини визначали наступним чином. Клітини розміщували в 96-лункові V-донні планшети в RPMI/10 % FCS при концентрації 1 мільйон клітин/лунку. Додавали розведені сполуки при кінцевій концентрації 0,5 % ДМСО протягом однієї години. Додавали FL при кінцевій концентрації 50  $\text{нг/мл}$ . Після 15 хвил. інкубування клітини гранулювали центрифугуванням та ресуспендували в буфері для лізису. Фосфо-FLT3 визначали звичайною процедурою ELISA (R&D Systems; DY368). Коротко, через 20 хвил. на льоду додавали лізат до 96-лункових планшетів, покритих іммобілізованим антитілом до загальної FLT3. Фосфо-FLT3 визначали додаванням антитіла до фосфо-тироzinу, кон'югованого до HRP. Після додавання субстрату та стоп-розчину зчитували сигнал при A450. У цьому аналізі сполуки цього винаходу мали величини  $\text{IC}_{50}$  менше 10  $\mu\text{M}$ .

#### Приклад 1



(R)-2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазол[1,2-піридин-3-іл]-N-(піролідін-3-іл)хінолін-8-амін

#### Етап 1А:

Отримання 2-хлоро-4-(2-метоксіетокси)піридину: Суміш 2-хлоро-4-нітропіридину (43,6 г, 275,0 ммоль) та 2-метоксиетанолу (325,6 мл, 425 ммоль) охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Додавали калій 2-метилпропан-2-олат (35,73 г, 302,5 ммоль), та отриману суміш перемішували поки нагрівали до температури навколишнього середовища за 2 години. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, а потім – розбавлення 500 мл води. Отриману суміш екстрагували двічі 250 мл дихлорметану. Комбіновані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували під зниженим тиском для отримання бажаної сполуки як золотистої олії (50,2 г, 97 % вихід)  $\text{MS XIAT}$  (+)  $m/z$  188 та 189,9 ( $M+1$  кожного ізоотопу) визначено.

Етап 1В: Отримання 4-(2-метоксіетокси)піридин-2-аміну: Постійний потік азоту пропускали через суміш 2-хлоро-4-(2-метоксіетокси)піридину (50,17 г, 267,4 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (4,897 г, 5,348 ммоль), XPHOS (5,099 г, 10,70 ммоль) та тетрагідрофурану (445,7 мл) протягом 10 хвил. До отриманої дегазованої суміші додавали літій біс(триетилсиліл)амід (561,5 мл, 561,5 ммоль).

Після додавання отриману суміш нагрівали до 60 °C протягом 18 годин. Реакцію охолоджували до температури навколишнього середовища температур та розбавляли 1 N хлоридною кислотою (200 мл). Отриманий розчин промивали двічі 500 мл метил-трет-бутил етеру. pH водного шару піднімали до 11 6 N NaOH та екстрагували дихлорметаном (3 × 500 мл). Комбіновані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub> та концентрували під зниженим тиском до виходу заголовної сполуки. (35 г, 78 % вихід) MC XIAT (+) m/z 169 (M+1), визначено.

Етап 1С: Отримання 7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридину: Суміш 4-(2-метоксіетокси)піридин-2-аміну (20,0 г, 119 ммоль), 2-хлороацетальдегіду (32,2 мл, 250 ммоль) та тетрагідрофурану (100 мл) нагрівали в герметизованому патроні до 75 °C протягом 3 діб. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском та розчиняли в етилацетаті. Отриманий розчин промивали двічі натрій гідрокарбонатом. Комбіновані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub> та концентрували під зниженим тиском до виходу заголовної сполуки (23,5 г, кількісний вихід) MC XIAT (+) m/z 193 (M+1), визначено.

Етап 2А: Отримання N-(2-бромовеніл)циннамаміду: До суміші 2-бромбензоламіну (200,0 г, 1163 ммоль), піридину (188,1 мл, 2325 ммоль) та сухого дихлорметану (1000 мл) при 0 °C повільно додавали хлорангідрид коричної кислоти (193,7 г, 1163 ммоль). Отриману суміш перемішували при нагріванні до температури навколишнього середовища протягом ночі. Отриману суміш промивали натрій гідрокарбонатом (1000 мл), 10 % натрій бісульфатом (1000 мл), натрій гідрокарбонатом (1000 мл) та розсолем (1000 мл). Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub> та концентрували під зниженим тиском до виходу заголовної сполуки як твердої речовини (172,3 г, 98 % вихід) MC IEP (+) m/z 224 та 226 (M+1 кожного ізотопу), визначено.

Етап 2В: Отримання 8-бромхінолін-2(1H)-ону: Суміш N-(2-бромовеніл)циннамаміду (172,3 г, 570,3 ммоль), алюміній хлориду (456 г, 342 ммоль) та хлорбензолу (1000 мл) перемішували при 100 °C протягом 7 годин, а потім – охолодження до температури навколишнього середовища протягом ночі. Отриману суміш заливали на 2 кг льоду та дозволяли нагріватися до температури навколишнього середовища протягом 1 години. Отриману суміш екстрагували дихлорметаном. Комбіновані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub> та концентрували під зниженим тиском. Отримані тверді речовини обробляли 1000 мл гексанів. Тверді речовини сушили у вакуумі до виходу заголовної сполуки. (83 г, 65 % вихід) MC IEP (+) m/z 224 та 226 (M+1 кожного ізотопу), визначено.

Етап 2С: Отримання 2,8-дибромхіноліну: Суміш 8-бромхінолін-2(1H)-ону (5 г, 22 ммоль) та фосфорилтриброміду (13 г, 45 ммоль) нагрівали до 140 °C протягом трьох годин. Отриману суміш заливали на 100 г льоду та 100 мл води. Суміш перемішували протягом 1 години та отримані тверді речовини фільтрували до виходу заголовної сполуки. (5,1 г, 80 % вихід) MC XIAT (+) 286, 288, та 290 (M+1 кожного ізотопу комбінації), визначено.

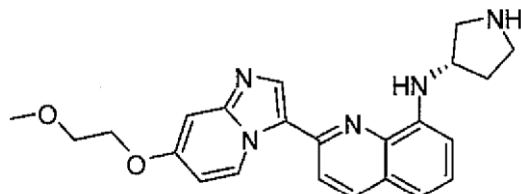
Етап 2D: Отримання 8-бromo-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хіноліну: Суміш 2,8-дибромхіноліну (22,4 г, 78,0 ммоль), 7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридину (15,0 г, 78,0 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4,51 г, 3,90 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21,6 г, 156 ммоль) та Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,876 г, 3,90 ммоль), діоксану (312 мл) та води (3 мл) нагрівали до 100 °C протягом 18 годин. Отриману суміш розбавляли дихлорметаном (500 мл) та фільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском, та до отриманої олії додавали етилацетат (100 мл) та метил трет-бутил-етер (100 мл). Отриману суміш перемішували протягом ночі. Фільтрували для збирання отриманих твердої речовини, що дало заголовну сполуку (22,2 г, 72 % вихід). MC IEP (+) m/z 398 та 400 (M+1 кожного ізотопу), визначено.

Етап 2Е: Отримання (S)-трет-бутил 3-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-іламіно)піролідін-1-карбоксилату: Потік аргону пропускали через суміш 8-бromo-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хіноліну (0,100 г, 0,2511 ммоль), (R)-трет-бутил 3-амінопіролідін-1-карбоксилату (0,05537 мл, 0,3264 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,1145 г, 0,3515 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,01127 г, 0,05022 ммоль) та рац-BINAP (0,01564 г, 0,02511 ммоль) в толуолі (1 мл) протягом 15 хвил. Суміш нагрівали до 100 °C протягом 18 годин. Потім суміші дозволяли охолоджуватися до температури навколишнього середовища, та додавали дихлорметан. Після перемішування протягом 30 хвил. отриману суміш фільтрували та фільтрат концентрували до виходу заголовної сполуки як олії. MC (+) XIAT m/z 504,1 (M+1), визначено.

Етап F: Отримання (R)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піролідін-3-іл)хінолін-8-аміну: До розчину (S)-трет-бутил 3-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-іламіно)піролідін-1-карбоксилату (0,127 г, 0,252 ммоль) у дихлорметані (2 мл)

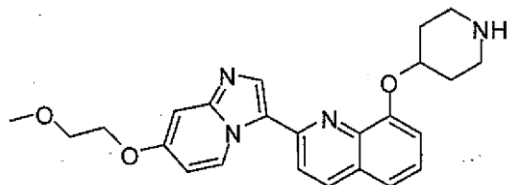
додавали трифлуороцтову кислоту (0,389 мл, 5,04 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш у дихлорметані концентрували під зниженим тиском та потім розбавляли дихлорметаном. Отриманий розчин промивали двічі насиченим натрій гідрокарбонатом та двічі розчином розсолу. Органічний шар сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Очищення флеш-хроматографією на колонці (40:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH – 20:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH – 10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) дало заголовну сполуку (53 мг, 52 % вихід). МС ХІАТ (+) m/z 404,3 (M+1), визначено.

#### Приклад 2



#### 10 (S)-2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піролідин-3-іл)хінолін-8-амін

Отримано згідно із процедурою прикладу 1, застосовуючи (S)-трет-бутил 3-амінопіролідин-1-карбоксилат замість (R)-трет-бутил 3-амінопіролідин-1-карбоксилату МС ХІАТ (+) m/z 404,3 (M+1), визначено.



#### 15 Приклад 3

##### 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піперидин-4-ілокси)хінолін

Етап А: 8-трет-бутилдиметилсилілокси)хінолін-2-карбальдегід: 8-Гідроксихінолін-2-карбальдегід (5,00 г, 28,9 ммоль) та імідазол (4,32 г, 63,5 ммоль) розчиняли в дихлорметані (50 мл) під атмосферою сухого N<sub>2</sub>. Реакційну суміш потім охолоджували до 0 °С та додавали трет-бутилхлориддиметилсилан (4,94 г, 31,8 ммоль). Реакцію перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, та потім розподіляли між дихлорметаном та водою. Органічний шар промивали водою та насиченим водним NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Очищення флеш-хроматографією (2:1 гексани/дихлорметан, а потім – 1:1 гексани/дихлорметан) дало 6,50 г, 78 % бажаного продукту як олії.

##### Етап В: (Е)-8-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(2-метоксивініл)хінолін:

Метоксиметил трифенілфосфоній хлорид (3,94 г, 11,5 ммоль) суспендували в безводному ТГФ (25 мл) під атмосферою сухого N<sub>2</sub>. Після охолодження до 0 °С додавали калій трет-бутоксид (1,41 г, 12,5 ммоль). Розчин перемішували при 0 °С протягом 5 хвил., потім нагрівали до температури навколишнього середовища. Через 15 хвил. додавали 8-(трет-бутилдиметилсилілокси)хінолін-2-карбальдегід (3,00 г, 10,4 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі, та потім концентрували під вакуумом. Додавали діетилетер (200 мл) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години, а потім фільтрували. Осад промивали діетилетером, та фільтрат збирали та концентрували під вакуумом. Отриманий осад розчиняли в діетилетері (50 мл), до якого додавали гексани (50 мл). Суміш перемішували протягом 1 години та потім фільтрували. Фільтрат концентрували під вакуумом, що дало 3,12 г, 95 % бажаного продукту як суміші цис-транс ізомерів.

##### Етап С: 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ол:

(Е)-8-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(2-метоксивініл)хінолін (1,90 г, 6,02 ммоль) розчиняли в розчині ТГФ (20 мл) та води (3 мл). До реакційної суміші додавали N-бромсукцинімід (1,13, 6,32 ммоль). Після завершення реакції (контролювали за допомогою МС), додавали 4-(2-метоксіетокси)піридин-2-амін 1,01 г, 6,02 ммоль). Потім реакцію нагрівали з дефлегматором протягом 5 годин, потім охолоджували до температури навколишнього середовища. До реакційної суміші додавали 10 мл 1,0 М тетрабутиламоній флуориду в ТГФ. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години, потім розбавляли водою. Суміш екстрагували 1:4 ізопропіл-ацетатом:дихлорметаном. Комбіновану органічну фазу сушили (натрій сульфат), фільтрували та конденсували під зниженим тиском.

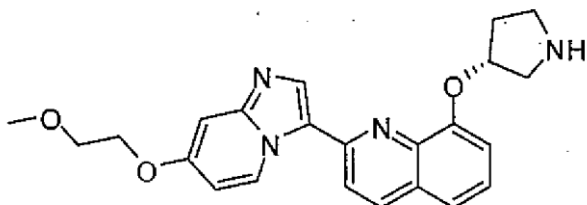
Осад очищали флеш-хроматографією, елюючи з градієнтом 100 % EtOAc – 10 % MeOH (мас./ 6 % NH<sub>4</sub>OH)/EtOAc, що дало 700 мг бажаного продукту як червоної твердої речовини.

Етап D: трет-бутил 4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилат: 2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ол (0,030 г, 0,0895 ммоль), трет-бутил 4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилат (0,0198 г, 0,0984 ммоль), трифенілфосфін (0,0352 г, 0,134 ммоль) та діетилазодикарбоксилат (0,0211 мл, 0,134 ммоль) комбінували в безводному ТГФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім розбавляли EtOAc та промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> та розсоллом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Осад очищали флеш-хроматографією на колонці (дихлорметан, а потім – 40:1 дихлорметан/MeOH), що дало 29,0 мг бажаного продукту як коричневого осаду.

Етап E: 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піперидин-4-ілокси)хінолін:

Трифлуороцтову кислоту (0,0862 мл, 1,12 ммоль) додавали до розчину трет-бутил 4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату (0,029 г, 0,0559 ммоль) у дихлорметані (0,50 мл). Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища, реакційну суміш концентрували під зниженим тиском та розподіляли між дихлорметаном та насиченим NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> та розсоллом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Осад очищали флеш-хроматографією на колонці (40:1 дихлорметан /MeOH, а потім – 5:1 дихлорметан/MeOH, а потім – 2:1 дихлорметан/MeOH), що дало 10,0 мг бажаної сполуки. MS XIAT (+) m/z 419,2 (M+1), визначено.

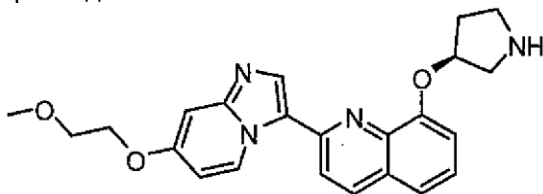
Приклад 4



(R)-2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піперидин-4-ілокси)хінолін

Отримано згідно із процедурою прикладу 3, застосовуючи (S)-трет-бутил 3-гідроксіпіролідин-1-карбоксилат замість трет-бутил 4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату. MS XIAT (+) m/z 405,2 (M+1), визначено.

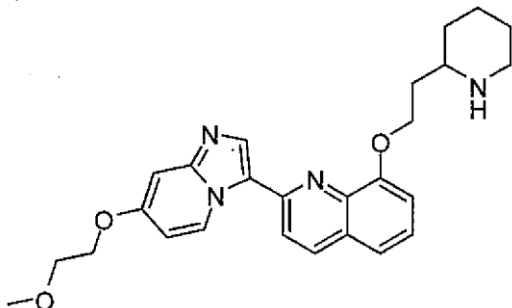
Приклад 5



(S)-2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піперидин-4-ілокси)хінолін

Отримано згідно із процедурою прикладу 3, застосовуючи (R)-трет-бутил 3-гідроксіпіролідин-1-карбоксилат замість трет-бутил 4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату. MS XIAT (+) m/z 405,2 (M+1), визначено.

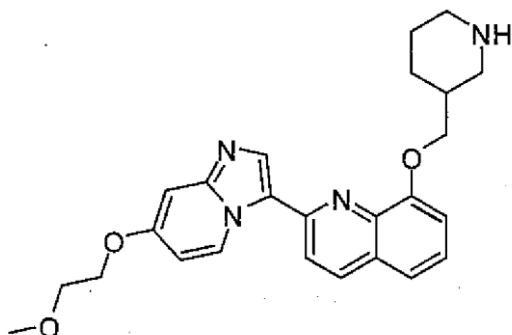
Приклад 6



2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(2-(піперидин-2-ілокси)етокси)хінолін

Отримано згідно із процедурою прикладу 3, застосовуючи придатний аміно-захисний 2-(піперидин-2-ілокси)етанол. MS XIAT (+) m/z 447,3 (M+1), визначено.

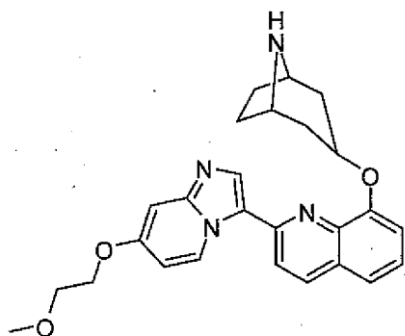
Приклад 7



2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піперидин-3-ілметокси)хінолін

Отримано згідно із процедурою прикладу 3, застосовуючи придатний амін-захисний піперидин-3-ілметанол. МС ХІАТ (+)  $m/z$  433,3 (M+1), визначено.

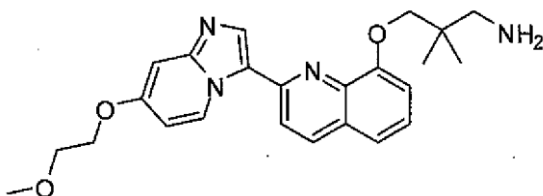
5 Приклад 8



8-(8-Азабіцкло[3.2.1]октан-3-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

Отримано згідно із процедурою прикладу 3, застосовуючи аміно-захисний 8-азабіцкло[3,2,1]октан-3-ол. МС ХІАТ (+)  $m/z$  445,2 (M+1), визначено.

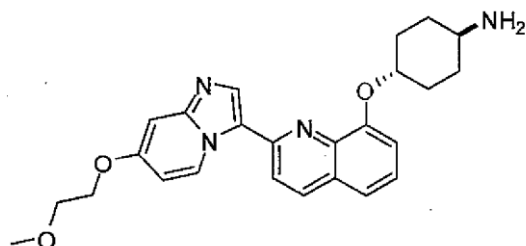
10 Приклад 9



3-(2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)-2,2-диметилпропан-1-амін

Отримано згідно із процедурою прикладу 3, застосовуючи придатний аміно-захисний 3-аміно-2,2-диметилпропан-1-ол МС ХІАТ (+)  $m/z$  421,2 (M+1), визначено.

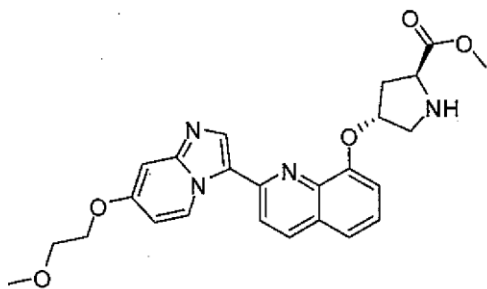
15 Приклад 10



(1R, 4R)-4-(2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)циклогексанамін

Отримано згідно із процедурою прикладу 3, застосовуючи придатний аміно-захисний (1R, 4R)-4-аміноциклогексанол. МС ХІАТ (+)  $m/z$  433,1 (M+1), визначено.

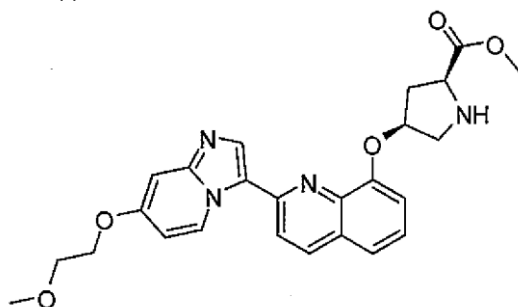
20 Приклад 11



(2S, 4R)-Метил 4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піролідін-2-карбоксилат

Отримано згідно із процедурою прикладу 3, застосовуючи придатний аміно-захисний (2S, 4R)-метил 4-гідроксіпіролідін-2-карбоксилат. МС ХІАТ (+) m/z 463,2 (M+1), визначено.

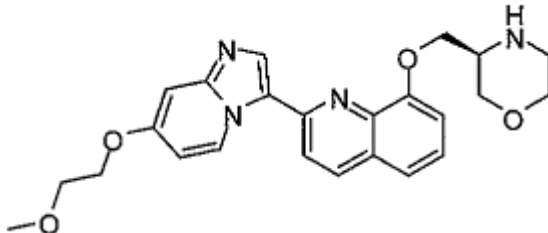
Приклад 12



(2S, 4S)-Метил 4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піролідін-2-карбоксилат

Отримано згідно із процедурою прикладу 3, застосовуючи придатний аміно-захисний (2S, 4S)-метил 4-гідроксіпіролідін-2-карбоксилат. МС ХІАТ (+) m/z 463,2 (M+1), визначено.

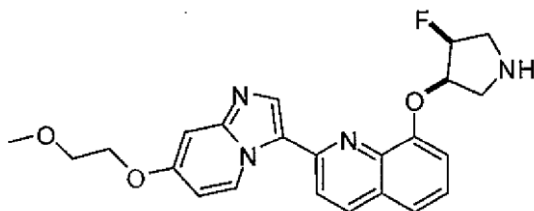
Приклад 13



(S)-3-((2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-локси)метил)морфолін

Отримано згідно із процедурою прикладу 3, застосовуючи придатний аміно-захисний (R)-морфолін-3-ілметанол. МС ІЕР (+) m/z 435,2 (M+1), визначено.

Приклад 14



8-((цис-4-Флуоропіролідін-3-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл))хінолін гідрохлорид

Етап А: Отримання бензил 6-окса-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату; бензил 2,5-дигідро-1Н-пірол-1-карбоксилат (11,0 г, 54,1 ммоль, що є в продажу від Aldrich) та 3-хлоробензопероксо-кислоту (17,3 г, 70,4 ммоль) додавали до 150 мл хлороформу та нагрівали до 46 °С протягом 20 годин. Суміш охолоджували, додавали дихлорметан, та реакцію промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> та Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Комбіновані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували, що дало 10,5 г (88 % виділ) бажаної сполуки як олії, котру застосовували безпосередньо в наступному етапі.

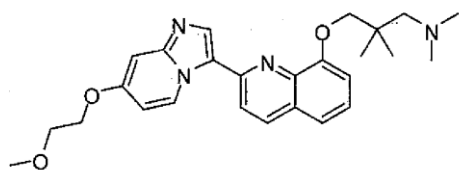
Етап В: Отримання (транс)-бензил 3-флуоро-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилату: Бензил 6-окса-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (10,5 г, 47,9 ммоль) та піридин-гідроген флуорид (14,2 г, 144,0 ммоль) додавали до тефлонової посудини, що містить дихлорметан, та перемішували енергійно протягом ночі. Через 20 годин реакцію повільно та обережно гасили надлишком насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  за кілька хвилин та перемішували протягом одної години, та потім органічний шар відокремлювали та промивали  $\text{NaHCO}_3$  і розчином розсолу. Комбіновані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та випарювали до виходу олії. Цю сиру олію очищали на силікагелі, застосовуючи етилацетат-гексан, для отримання 2,0 г (17 % виділ) бажаного продукту як олії.

Етап С: Отримання (транс)-бензил 3-флуоро-4-(метилсульфонілокси)піролідін-1-карбоксилату: (транс)-бензил 3-флуоро-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилат (2,0 г, 8,36 ммоль) додавали до дихлорметану та охолоджували до 0 °С. Послідовно додавали метансульфоніл хлорид (1,30 мл, 16-7 ммоль) та триетиламін (2,3 мл, 16-7 ммоль), та реакції дозволяли нагріватися до температури навколишнього середовища протягом ночі при енергійному перемішуванні. Наступної доби додавали додатковий дихлорметан, та реакційну суміш промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Комбіновані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та випарювали. Сиру олію очищали на силікагелі, застосовуючи етилацетат та гексан для отримання 2,0 г (70 % виділ) бажаного продукту як олії.

Етап D: Отримання (цис)-бензил 3-флуоро-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піролідін-1-карбоксилату: 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ол (1,75 г, 5,22 ммоль), (транс)-бензил 3-флуоро-4-(метилсульфонілокси)піролідін-1-карбоксилат (1,99 г, 6,3 ммоль) та цезій карбонат (3,40 г, 10,4 ммоль) додавали до герметизованого патрону, що містить диметилацетамід, та нагрівали до 100 °С протягом ночі з перемішуванням. Диметилацетамід видаляли під вакуумним концентруванням та нагрівали, додавали хлороформ, та цю органічну фазу обережно промивали водою. Комбіновані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та випарювали. Сирий матеріал очищали на силікагелі, застосовуючи 6 % розчин амоній гідроксиду в метанолі та дихлорметані до виходу трьох головних продуктів, котрі не можна було розділити, потім очищали на колонці (вихідний хінолінфенол, продукт та не ідентифікований побічний продукт). МС ХІАТ (+) m/z 557,3 (M+1), визначено. Цей сирий матеріал безпосередньо брали для зняття захисту в наступному етапі.

Етап Е: Отримання 8-((цис)-4-флуоропіролідін-3-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін гідрохлориду: Сирий (цис)-бензил 3-флуоро-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піролідін-1-карбоксилат (1,0 г, 2,0 ммоль) та паладій на вуглецю (1 г, 50 % на молярній основі) додавали до суміші етанолу та 1 %  $\text{HCl}$  (об'єм. %), та розміщували під водень при енергійному перемішуванні. Через 18 годин сиру суміш пропускали через Целіт, промивали кілька разів етанолом, та збираний фільтрат випарювали. Сирий матеріал очищали на силікагелі, застосовуючи 6 % розчин амоній гідроксиду в метанолі та дихлорметані до виходу вільного головного продукту, котрий після піддавання  $\text{HCl}$  у дихлорметані та подальшого осадження в діетилетері давав 150 мг (16 % виділ) високочистого продукту. МС ХІАТ (+) m/z 423,3 (M+1), визначено.

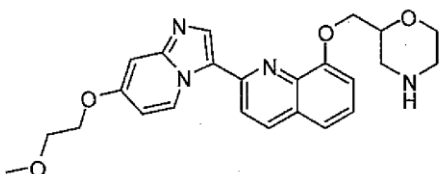
#### Приклад 15



3-(2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)-N,N,2,2-тетраметилпропан-1-амін

Отримано згідно із прикладом 3 при заміні 3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропан-1-олу на трет-бутил 4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (50 мг, 0,15 ммоль) МС ІЕР (+) m/z 449,2 (M+1), визначено.

#### Приклад 16

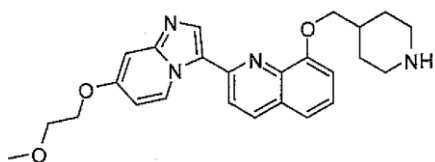


2-((2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)метил)морфолін



До розчину 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-олу [отримано як у прикладі 3, етап С; 50 мг, 0,15 ммоль] в безводному DMA (2 мл) додавали цезій карбонат (150 мг, 0,45 ммоль), а потім – трет-бутил 2-((метилсульфонілокси)метил)морфолін-4-карбоксилат (130 мг, 0,45 ммоль). Гетерогенну суміш перемішували при 100 °С протягом 16 годин та дозволяли охолотитися. Суміш обробляли водою (20 мл) та екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні фази промивали водою та розсоллом, потім сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Осад очищали флеш-хроматографією на колонці, застосовуючи градієнтне елювання (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – 1 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – 2 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), що дало трет-бутил 2-((2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)метил)морфолін-4-карбоксилат як смола. Це розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) та обробляли TFA (1 мл). Після перемішування протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища суміш концентрували. Осад обробляли етером, фільтрували та сушили у вакуумі, що дало 29,1 мг (76 %) бажаного продукту як його ди-TFA-солі як порошку. MS ESI(+) m/z 435,3 (M+1), визначено.

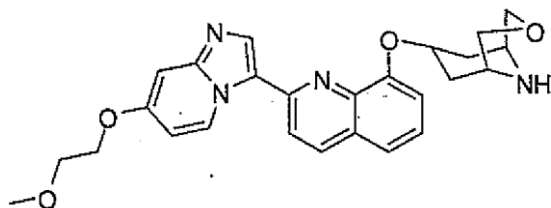
Приклад 17



2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піперидин-4-ілметокси)хінолін

Отримували згідно із процедурою прикладу 16, застосовуючи трет-бутил 4-((метилсульфонілокси)метил)піперидин-1-карбоксилат замість трет-бутил 2-((метилсульфонілокси)метил)морфолін-4-карбоксилату. MS IEP (+) m/z 433,1 (M+1), визначено.

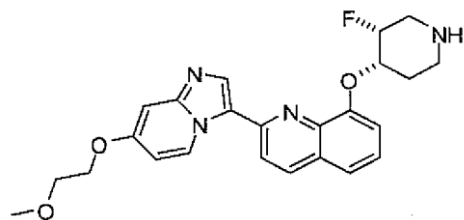
Приклад 18



7-(2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан

Отримували згідно із процедурою прикладу 16, застосовуючи трет-бутил 7-(метилсульфонілокси)-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат замість трет-бутил 2-((метилсульфонілокси)метил)морфолін-4-карбоксилату. MS XIAT (+) m/z 461,2 (M+1), визначено.

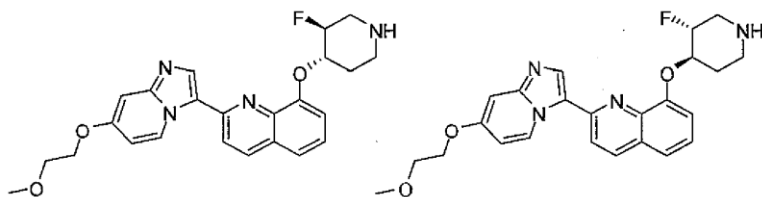
Приклад 19



8-((цис-3-Флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

Отримували згідно із процедурою прикладу 16, застосовуючи (транс)-трет-бутил 3-флуоро-4-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилат замість трет-бутил 2-((метилсульфонілокси)метил)морфолін-4-карбоксилату. MS IEP (+) m/z 437,2 (M+1), визначено.

Приклад 20



8-((3S, 4S)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін та 8-((3R, 4R)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

Етап А: Отримання трет-бутил 4-триметилсилілокси-5,6-дигідропіридин-1 (2Н)карбоксилату: До розчину трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату (52,6 г, 264 ммоль) у безводному ДМФ (140 мл) додавали ТМСІ (40,2 мл, 317 ммоль), а потім – триетиламін (88,3 мл, 634 ммоль). Отриману гетерогенну суміш нагрівали до 80 °С та перемішували протягом 16 годин. Охолоджену суміш розбавляли гексанами (500 мл), промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (3 × 300 мл) та розсоллом (200 мл), потім сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували, що дало 68 г (95 %) бажаного продукту як олії.

Етап В: Отримання трет-бутил 3-флуоро-4-оксопіперидин-1-карбоксилату: До розчину трет-бутил 4-(триметилсилілокси)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилату (64,4 г, 237 ммоль) в безводному АСН (1,5 л) при температурі навколишнього середовища порціями додавали Selectfluor (92,5 г, 261 ммоль) за 10 хвил., протягом котрих спостерігали слабку екзотермічність (до 40 °С). Суміш перемішували протягом 2 годин, потім концентрували до сухого стану та розподіляли між EtOAc та розсоллом. Водний шар екстрагували EtOAc, та комбіновані органічні фази промивали розсоллом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували, що дало 51 г (99 %) бажаного продукту як твердої речовини.

Етап С: Отримання 3-флуоропіперидин-4-он гідрохлориду: До мутного розчину трет-бутил 3-флуоро-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (52,66 г, 242 ммоль) в EtOAc (1 L) додавали 4М HCl/діоксан (303 мл, 1212 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Отриманий осад збирали фільтруванням, промивали EtOAc та сушили у вакуумі, що дало 37 г (99 %) бажаного продукту як твердої речовини.

Етап D: Отримання нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-оксопіперидин-1-карбоксилату: До суспензії 3-флуоропіперидин-4-он гідрохлориду (35,66 г, 232,2 ммоль) у ТГФ (800 мл) при 0 °С додавали розчин  $\text{NaHCO}_3$  (46,81 г, 557,3 ммоль) у воді (800 мл). Після послаблення найбільш сильного виділення розчин обробляли краплями розчину нафталін-2-ілметил карбонохлоридат (56,36 г, 255,4 ммоль) у ТГФ (300 мл) протягом 30 хвил. Суміші дозволяли нагріватися до температури навколишнього середовища за 16 годин з енергійним перемішуванням. Суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні фази промивали розсоллом, потім сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Осад обробляли метанолом, та отриману тверду речовину фільтрували та сушили у вакуумі, що дало 41,8 г (60 %) бажаного продукту як порошку кремового кольору.

Етап Е: Отримання (цис)-нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату: До суспензії нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (41,75 г, 138,6 ммоль) в безводному ТГФ (800 мл) при 0 °С краплями за 30 хвил додавали L-Selectride (346 мл, 1,0 М, 346 ммоль), протягом чого утворено жовтий розчин. Розчину дозволяли нагріватися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 16 годин. Суміш охолоджували до 0 °С, потім обробляли метанолом (160 мл) та 2 N NaOH (350 мл), а потім додавали краплями 30 %  $\text{H}_2\text{O}_2$  (160 мл), протягом чого спостерігали нагрівання. Після перемішування при 0 °С протягом додаткової 1 години та потім при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин суміш екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні фази промивали розсоллом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Осад очищали на великому коржі силікагелю, елюючи гексанами:EtOAc, 1:1, що дало 26,78 г (64 %) бажаного продукту як твердої речовини.

2 г зразку матеріалу від етапу Е розділяли хіральною ВЕРХ (3 см x 250 мм колонка Chiral Technologies ІА; мобільна фаза 15 % етанол, 85 % гексани; швидкість потоку 28 моль/хвил.; 50 мг/мл; інжектування 254 та 220 нМ), що дало перший пік елювання (пік 1, 616 мг, Rt 17,70 хвил.) з >99 % похибкою в припустимих межах, та другий пік елювання (пік 2, 639 мг, Rt 22,12 хвил.) з >99 % похибкою в припустимих межах, обидві як білі тверді речовини. Матеріал, отриманий згідно піку 1, довільно визначили як (3S, 4R)-нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилат. Матеріал, отриманий згідно піку 2, довільно визначили як (3R, 4S)-нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилат.

Етап F: Отримання (3S, 4R)-нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилату та (3R, 4S)-нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилату: До розчину нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату (пік 1), (616 мг, 2,03 ммоль) у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) при 0 °С додавали триетиламін (368 мкл, 2,64 ммоль) а потім – мезилхлорид (173 мкл, 2,23 ммоль). Суміші дозволяли повільно нагрітися до температури навколишнього середовища за 16 годин, потім обробляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (200 мкл) та мезилхлоридом (100 мкл) та перемішували протягом

додаткової 1 години. Суміш розподіляли між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) та насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), та водний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Комбіновані органічні фази промивали розсоллом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Осад очищали флеш-хроматографією на колонці (гексани:EtOAc, 2:1), що дало 540 мг (70 %) бажаного продукту як твердої речовини.

5 Сполуку етапу Е, позначену як пік 2 (639 мг, 2,11 ммоль), обробляли таким же шляхом, що дало 616 мг (77 %) бажаного продукту як білої твердої речовини.

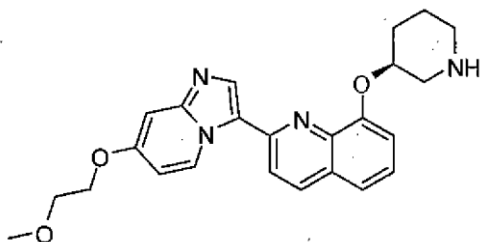
Етап G: Отримання (3S, 4S)-нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату та (3R, 4R)-нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату: До розчину 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-олу (отримано як у прикладі 3. 390 мг, 1,16 ммоль) у безводному ДМФ (5 мл) додавали цезій карбонат (1,14 г, 3,49 ммоль), а потім – нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилат (пік 1) (532 мг, 1,40 ммоль). Гетерогенну суміш нагрівали до 90 °C та перемішували протягом 6 годин. Охолоджену суміш обробляли водою (50 мл) та екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні фази промивали водою та розсоллом, потім сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Осад очищали флеш-хроматографією на колонці, застосовуючи градієнтне елюювання ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  – 2 % MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), що дало 293 мг (41 %) бажаного продукту піку 1 як скло. МС ХІАТ (+) m/z 621,2 (M+1), визначено.

20 Нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилат (пік 2) (450 мг, 1,34 ммоль) обробляли таким же шляхом, що дало 325 мг (39 %) бажаного продукту піку 2 як білого жовтого скла. МС ХІАТ (+) m/z 621,2 (M+1), визначено.

Етап H: Отримання 8-((3S, 4S)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хіноліну та 8-((3R, 4R)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хіноліну: До розчину (пік 1) нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату (293 мг, 0,47 ммоль) в суміші 1:1 EtOH:EtOAc (20 мл) додавали 10 % Pd/C (вологий, типу Degussa, 30 мг). Суміш очищали аргеном, потім перемішували під атмосферою  $\text{H}_2$  протягом 16 годин. Суміш далі обробляли 20 мг каталізатору, переваантажували та гідрогенізували далі протягом 16 годин. Суміш фільтрували через скловолоконний папір та концентрували у вакуумі. Осад очищали флеш-хроматографією на колонці, застосовуючи градієнтне елюювання ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  – 2 % MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  – 5 % MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), що дало 128 мг (62 %) бажаного продукту як твердої речовини. МС ХІАТ (+) m/z 437,2 (M+1), визначено.

Нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилат (325 мг, 0,52 ммоль) (пік 2) обробляли таким же шляхом, що дало 128 мг (56 %) бажаного продукту як білої жовтої твердої речовини. МС ХІАТ (+) m/z 437,2 (M+1), визначено. Аналізом хіральної ВЕРХ підтверджено, що дотримано похибки в припустимих межах, та порядок елюювання для кінцевих піків узгоджується із цим для спиртів з етапу Е.

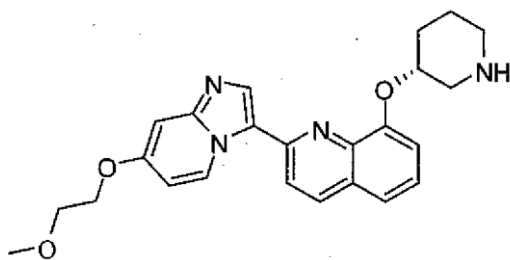
40 Приклад 21



(S)-2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піперидин-3-ілокси)хінолін

Отримували згідно із процедурою прикладу 16, застосовуючи (R)-трет-бутил 3-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилат замість трет-бутил 2-((метилсульфонілокси)метил)морфолін-4-карбоксилату. МС ІЕР (+) m/z 419,1 (M+1), визначено.

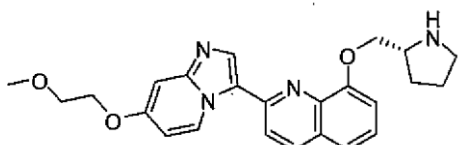
Приклад 22



(R)-2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піперидин-3-ілокси)хінолін

Отримували згідно із процедурою прикладу 16, застосовуючи (S)-трет-бутил 3-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилат замість трет-бутил 2-((метилсульфонілокси)метил)морфолін-4-карбоксилату. МС ІЕР (+) m/z 419,1 (M+1), визначено.

Приклад 23

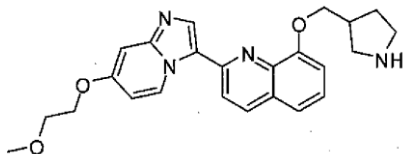


(R)-2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піперидин-2-ілметокси)хінолін

Етап А: Отримання (R)-трет-бутил 2-((2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)метил)піролідин-1-карбоксилату: Отримували згідно із процедурою прикладу 14 етапу D при заміні (R)-трет-бутил 2-(тозилілоксиметил)піролідин-1-карбоксилату на (транс)-бензил 3-флуоро-4-(метилсульфонілокси)піролідин-1-карбоксилат.

Етап В: Отримання (R)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піролідин-2-ілметокси)хіноліну: (R)-трет-бутил 2-((2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)метил) піролідин-1-карбоксилат (241 мг, 0,47 ммоль) розчиняли в 10 мл хлороформу, а потім – додавання 4,0М HCl в діоксані (4,65 мл, 9,3 ммоль). Реакцію перемішували протягом 30 годин при температурі навколишнього середовища, за цей час увесь вихідний матеріал поглинали способами РХ/ТРХ. Реакцію концентрували у вакуумі, а потім – флеш-хроматографія на колонці (елюючи з градієнтом 1 – 20 % MeOH/DCM), що дало олію при концентрування. Сиру олію обробляли 1000 мкл 4,0 М HCl в діоксані, що дало бажаний продукт (80 мг, 41 % вихід). МС ХІАТ (+) m/z 419,1 (M+1), визначено.

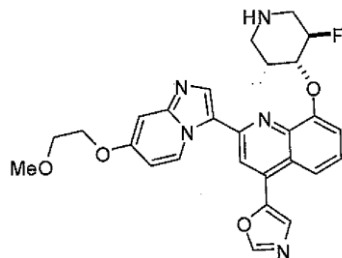
Приклад 24



2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піролідин-3-ілметокси)хінолін

До розчину 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-олу [отримано як у прикладі 16; 204 мг, 0,61 ммоль] в безводному DMA (5 мл) додавали цезій карбонат (0,60 г, 1,8 ммоль), а потім – трет-бутил 3-((метилсульфонілокси)метил)піролідин-1-карбоксилат (221 мг, 0,79 ммоль). Гетерогенну суміш перемішували при 70 °C протягом 20 годин та дозволяли охолотитися. Суміш обробляли водою (50 мл) та екстрагували хлороформом та EtOAc. Комбіновані органічні екстракти сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували, що дало сирий продукт (386 мг, 122 % вихід) як густу олію. МС ІЕР (+) m/z 519,1 (M+1), визначено. Олію (315 мг) розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. (2 мл) та обробляли TFA (1 мл). Після перемішування протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища суміш концентрували. Осад обробляли надлишком (20 мл) насиченого водного розчину натрій гідрокарбонату, та отриману суміш екстрагували хлороформом та EtOAc. Комбіновані органічні екстракти сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували, що дало в'язку олію. Олію очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюючи 7 N NH<sub>3</sub>/MeOH-хлороформом), що дало заголовну сполуку (74 мг, 36 % вихід за два етапи) як тверду речовину. МС ІЕР (+) m/z 419,3 (M+1), визначено.

Приклад 25



5-(8-(((транс-3-Флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-4-іл)оксазол

1. Отримання трет-бутил 2-етиніл-6-метоксифенілкарбамату

5      Етап 1А: Отримання трет-бутил 2-йодо-6-метоксифенілкарбамату: До трет-бутил 2-метоксифенілкарбамату (24,1 г, 108 ммоль) у сухому Et<sub>2</sub>O (100 мл) при -20 °С додавали краплями трет-бутиллітій (140 мл, 237 ммоль). Прозорий розчин перетворювався на мутний у кінці додавання. Реакцію перемішували протягом 3 годин при -20 °С, потім охолоджували до -100 °С у бані з рідким N<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O. До розчину додавали йод (27,4 г, 108 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (250 мл).  
10      Протягом додавання I<sub>2</sub> реакцію повільно нагрівали до температури навколишнього середовища протягом ночі. Потім до реакційної суміші додавали Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (насичений, 200 мл) та фази розділяли. Водну екстрагували Et<sub>2</sub>O, та комбіновані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Додавали DCM (50 мл), а потім – гексани (200 мл). Розчин концентрували для видалення DCM. Продукт подрібнювали та збирали фільтруванням і  
15      промивали гексанами (100 мл), що дало сирий продукт (58 %).

Етап 1В: Отримання трет-бутил 2-метокси-6-((триметилсиліл)етиніл)фенілкарбамату: До трет-бутил 2-йодо-6-метоксифенілкарбамату (10,36 г, 29,67 ммоль), етинілтриметилсилану (3,20 г, 32,63 ммоль), мідь(I) йодиду (0,28 г, 1,48 ммоль) та PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,04 г, 1,48 ммоль) в ТГФ (100 мл) додавали триетиламін (3,60 г, 35,6 ммоль), а потім – протягом ночі перемішували.  
20      Потім сирий продукт концентрували, та суміш піддавали флеш-хроматографії через силікагель з 10:1 Нех/EtOAc, що дало бажаний продукт (98 %).

Етап 1С: Отримання трет-бутил 2-етиніл-6-метоксифенілкарбамату: До трет-бутил 2-метокси-6-((триметилсиліл)етиніл)фенілкарбамату (4,21 г, 13,2 ммоль) у MeOH (30 мл) додавали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,11 г, 65,9 ммоль). Реакцію перемішували протягом 30 хвил., потім  
25      фільтрували та промивали DCM (50 мл). Комбіновані органічні шари концентрували та розбавляли DCM (20 мл), фільтрували, промивали другий раз DCM (50 мл), потім концентрували. Осад очищали флеш-хроматографією через прокладку силікагелю 10:1 Гексаном/EtOAc (500 мл), що дало бажаний продукт (62 %).

2. Отримання N-метокси-7-(2-метоксіетокси)-N-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксаміду

30      Етап 2А: Отримання етил 7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилату: Етил 2-хлоро-3-оксипропаноат (5,1 г, 33,9 ммоль, Heterocycles 1991, стор. 699) та 4-(2-метоксіетокси)піридин-2-амін (5,70 г, 33,9 ммоль) розчиняли в EtOH (50 мл) та нагрівали з дефлегматором протягом ночі. Сиру реакційну суміш концентрували та очищали флеш-хроматографією на колонці (EtOAc/MeOH 10:0 – 10:1), що дало бажаний продукт (57 %).

35      Етап 2В: Отримання 7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-карбонової кислоти: До етил 7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилату (5,01 г, 19,0 ммоль) у ТГФ/EtOH (32/6 мл) додавали літій гідроксид (37,9 мл, 37,9 ммоль), та реакцію перемішували протягом ночі. До суміш додавали HCl (57 ммоль, 2М в етері), а потім концентрували, що дало бажаний продукт.

Етап 2С: Отримання N-метокси-7-(2-метоксіетокси)-N-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксаміду: До EDCI (2,196 г, 11,45 ммоль) та НОВТ-Н<sub>2</sub>O (1,754 г, 11,45 ммоль) у ДМФ (50 мл) додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (1,480 г, 11,45 ммоль), а потім – додавання N, O-диметилгідроксиламін гідрохлориду (1,117 г, 11,45 ммоль). Реакцію перемішували протягом  
40      ночі, а потім концентрували для видалення найбільшої кількості ДМФ. Сиру суміш розбавляли насиченим NaHCO<sub>3</sub> (20 мл)/EtOAc (40 мл). Потім водну фазу екстрагували EtOAc, сушили над  
45      Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували, що дало бажаний продукт (72 %).

3. Отримання 5-(8-(((транс-3-Флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-4-іл)оксазолу

Етап 3А: Отримання трет-бутил 2-метокси-6-('3-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-3-оксипроп-1-ініл)фенілкарбамату: До трет-бутил 2-етиніл-6-метоксифенілкарбамату (1,77 г, 7,18 ммоль) у ТГФ (40 мл) додавали бутиллітій (0,919 г, 14,4 ммоль) при -78 °С, і реакцію перемішували протягом 1 години. Потім до реакційної суміші краплями додавали N-метокси-7-(2-метоксіетокси)-N-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксамід (1,67 г, 5,98 ммоль) у ТГФ (55 мл). Після додавання холодну баню видаляли, і реакцію нагрівали до температури навколишнього

середовища. Потім перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища, реакційну суміш заливали в холодний насичений  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 мл) та  $\text{EtOAc}$  (50 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували  $\text{EtOAc}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Осад обробляли DCM, що дало продукт як тверду речовину. Розчин DCM концентрували та очищали флеш-хроматографією на колонці ( $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$  10:0 – 10:1), що дало бажаний продукт.

Етап 3В: Отримання 4-йодо-8-метокси-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хіноліну: До трет-бутил 2-метокси-6-(3-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-3-оксопроп-1-ініл)фенілкарбамату (2,51 г, 5,39 ммоль) та натрій йодиду (16,2 г, 108 ммоль) додавали оцтову кислоту/мурашину кислоту (5 мл/5 мл). Реакційну посудину очищали  $\text{N}_2$  та нагрівали до 60 °C протягом 3 годин. Потім реакцію охолоджували до температури навколишнього середовища та розбавляли  $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$  (50 мл/100 мл), а потім – екстрагування DCM. Комбіновані органічні шари промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі. Осад очищали флеш-хроматографією на колонці ( $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$  10:1), що дало бажаний продукт (92 %).

Етап 3С: Отримання 8-метокси-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-вінілхіноліну: До 4-йодо-8-метокси-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хіноліну (898 мг, 1,89 ммоль) в NMP (10 мл) додавали  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (87 мг, 0,09 ммоль), трифуран-2-ілфосфін (88 мг, 0,37 ммоль) та трибутил(вініл)станат (659 мг, 2,1 ммоль). Реакційну колбу очищали  $\text{N}_2$ , і реакцію перемішували при 80 °C протягом 2 годин. Сиру суміш розбавляли  $\text{EtOAc}$  (30 мл), потім промивали  $\text{H}_2\text{O}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували. Осад очищали флеш-хроматографією на колонці ( $\text{EtOAc}/\text{Гексан}$  8:1), що дало бажаний продукт (80 %).

Етап 3D: Отримання 1-(8-метокси-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-4-іл)етан-1,2-діолу: До 8-метокси-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-вінілхіноліну (656 мг, 1,75 ммоль) в DCM (20 мл) при 0 °C додавали краплями розчин триетилбензиламоній хлориду (504 мг, 2,62 ммоль) та  $\text{KMnO}_4$  (414 мг, 2,62 ммоль) в DCM (40 мл), і реакцію перемішували протягом 2 годин при 0 °C. Реакційну суміш потім нагрівали до температури навколишнього середовища та обробляли 3 %  $\text{NaOH}$  (30 мл). Суміш фільтрували через целіт та промивали DCM (100 мл), а потім – екстрагування DCM. Комбіновані органічні фази сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували, що дало бажаний продукт (44 %).

Етап 3Е: Отримання 8-метокси-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-4-карбальдегіду: До силікагелю (1,5 г) в DCM (5 мл) додавали краплями натрій періодат (131 мкл, 0,850 ммоль), що дало після додавання кашку. До кашки додавали 1-(8-метокси-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-4-іл)етан-1,2-діол (232 мг, 0,567 ммоль) в DCM (3 мл), а потім перемішували 30 хвил... Суміш потім фільтрували, промивали DCM (10 мл), та концентрували, що дало бажаний продукт (100 %).

Етап 3F: Отримання 5-(8-метокси-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-4-іл)оксазолу: До 8-метокси-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-4-карбальдегіду (210 мг, 0,556 ммоль) та 1-(ізоціанометилсульфоніл)-4-метилбензолу (130 мг, 0,668 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (5 мл) додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (154 мг, 1,11 ммоль), а потім – нагрівання з дефлегматором протягом 3 годин. Потім реакцію охолоджували до температури навколишнього середовища, концентрували та очищали флеш-хроматографією на колонці ( $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$  10:1), що дало бажаний продукт (73 %).  $\text{MS XIAT (+)}$   $m/z$  417,2 ( $\text{M}+1$ ), визначено.

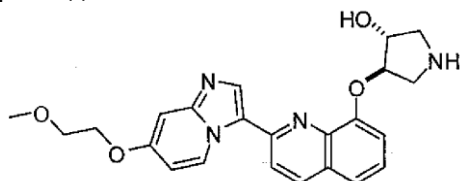
Етап 3G: Отримання 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(оксазол-5-іл)хінолін-8-олу: До 5-(8-метокси-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-4-іл)оксазолу (80 мг, 0,19 ммоль) у ДМФ (3 мл) додавали натрій етантіолат (162 мг, 1,9 ммоль). Реакційну посудину герметизували та нагрівали до 150 °C протягом 2 годин. Потім реакцію охолоджували до температури навколишнього середовища та концентрували. Осад очищали флеш-хроматографією на колонці ( $\text{DCM}/\text{MeOH}$  10:1), що дало бажаний продукт (39 %).

Етап 3H: Отримання (транс)-трет-бутил 3-флуоро-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(оксазол-5-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату: До 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(оксазол-5-іл)хінолін-8-олу (9 мг, 0,02 ммоль) в DMA (2 мл) додавали (цис)-трет-бутил 3-флуоро-4-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилат (13 мг, 0,04 ммоль) та  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (22 мг, 0,07 ммоль). Реакційну посудину герметизували та нагрівали до 106 °C протягом 4 годин. Реакцію охолоджували до температури навколишнього середовища та концентрували. Сирий осад очищали флеш-хроматографією на колонці ( $\text{DCM}/\text{MeOH}$  10:1), що дало бажаний продукт (3 %).

Етап 3I: Отримання 5-(8-((транс-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-4-іл)оксазолу: До (транс)-трет-бутил 3-флуоро-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(оксазол-5-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-

карбоксилату (4 мг, 0,007 ммоль) в DCM (1 мл) додавали TFA (1 мл), а потім перемішували 30 хвил... Сиру реакцію концентрували та очищали флеш-хроматографією на колонці (DCM/MeOH/NiIcOH 10:1:0,1), що дало бажаний продукт (60 %). МС XIAT {+} m/z 504,2 (M+1), визначено.

5 Приклад 26



(транс)-4-2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піролідін-3-ол

1. Отримання нафталін-2-ілметил 6-окса-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату:

10 Етап 1А: Отримання нафталін-2-ілметил 2,5-дигідро-1Н-пірол-1-карбоксилату: Нафталін-2-ілметил карбонохлоридат (31,93 г, 144,7 ммоль) додавали до розчину 2,5-дигідро-1Н-пірол (10 г, 144,7 ммоль) у суміші 1:1 насиченого NaHCO<sub>3</sub> (400 мл) та ТГФ (400 мл). Реакцію перемішували протягом 12 годин, конденсували до малого об'єму, розбавляли насиченим NaHCO<sub>3</sub>, екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промивали 1 N HCl, сушили над натрій сульфатом, фільтрували та конденсували, що дало 27,5 г бажаного продукту як твердої речовини.

15 Етап 1В: Отримання нафталін-2-ілметил 6-окса-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату: mCPBA (4,203 г, 17,04 ммоль) додавали до розчину нафталін-2-ілметил 2,5-дигідро-1Н-пірол-1-карбоксилату (2,15 г, 8,52 ммоль) у хлороформі (35 мл), і реакцію перемішували протягом 4 діб. Реакційну суміш розбавляли насиченим NaHCO<sub>3</sub> та хлороформом, та органічний шар промивали CHCl<sub>3</sub>, сушили над натрій сульфатом та конденсували. Осад очищали хроматографією на силікагелю, елюючи із градієнтом 1 % EtOAc/DCM – 15 % EtOAc/DCM, що дало бажаний продукт як тверду речовину (1,0 г).

2. Отримання 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-олу

25 Етап 2А: Отримання 8-(бензилокси)хінолін-2-олу: До колби додавали хінолін-2,8-діол (20,0 г, 124,1 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,15 г, 124,1 ммоль), бензил бромід (14,76 мл, 124,1 ммоль) та ДМФ (124,1 мл, 124,1 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 65 °C протягом ночі. Реакційну суміш заливали в 1000 мл води та перемішували протягом 5 годин, відфільтровували тверді речовини й потім промивали 1000 мл діетилетеру до виходу 26,5 г (85 % вихід) бажаного продукту.

30 Етап 2В: Отримання 8-(бензилокси)-2-хлорохіноліну: Колбу заповнювали 8-(бензилокси)хінолін-2-олом (26,5 г, 105 ммоль) та DCE (105 мл, 105 ммоль). Краплями додавали оксалілхлорид (18,4 мл, 211 ммоль), і потім додавали пару крапель ДМФ (0,5 мл, 105 ммоль). Реакцію нагрівали до 85 °C протягом ночі, потім охолоджували до температури навколишнього середовища та концентрували до олії. DCM (300 мл) додавали до олії, та органічний шар промивали 300 мл насиченого NaHCO<sub>3</sub>. Шари розділяли та органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували до олії. Олію кристалізували з толуолу до виходу 28,4 г бажаного продукту (кількісний вихід).

35 Етап 2С: Отримання 8-(бензилокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хіноліну: 8-(Бензилокси)-2-хлорохінолін (5,0 г, 18,5 ммоль), 7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин (3,56 г, 18,5 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,07 г, 0,927 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,12 г, 37,1 ммоль), та Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,208 г, 0,927 ммоль) додавали у діоксан (74,1 мл, 18,5 ммоль) та воду (0,735 мл, 40,8 ммоль) та нагрівали до 100 °C протягом ночі під азотом. Реакцію розбавляли DCM та додавали карбон (5 г), а потім – фільтрування. Фільтрат концентрували та потім обробляли 1:1 EtOAc/MTBE (30 мл). Отримані тверді речовини перемішували протягом 5 годин та потім фільтрували для виділення бажаного продукту як твердої речовини (5,4 г, 69 % вихід).

45 Етап 2D: Отримання 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-олу: 8-(Бензилокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін (5,00 г, 11,8 ммоль) кашкували в MeOH (118 мл). Додавали амоній форміат (7,41 г, 117 ммоль) та Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0,82 г, 0,59 ммоль), і реакцію нагрівали з дефлегматором протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до 20 °C та до кашки додавали мурашину кислоту до розчинення твердих речовин. Отриману суміш фільтрували та промивали 100 мл 10 % мурашиної кислоти в метанолі. Фільтрат концентрували до олії. До олії додавали надлишок NH<sub>3</sub> в метанолі, та отримані тверді речовини концентрували до сухого стану. Додавали воду та тверді речовини перемішували протягом 1 години (рН був 6,5-7,0 за визначенням рН на папері). Тверді речовини збирали фільтруванням та потім переносили в толуол та концентрували до сухого стану. Тверді

речовини сушили під вакуумом протягом 12 годин, що дало 3,8 г (96 % вихід) бажаного продукту.

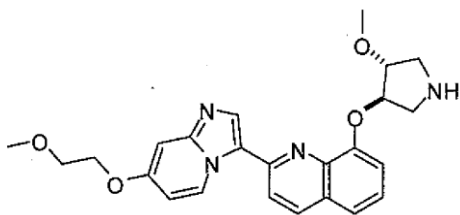
3. Отримання (транс)-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а] (транс)-4-(2-(7-(2-3-іл)хінолін-8-ілокси)піролідін-3-олу

Етап 3А: Отримання (транс)-нафталін-2-ілметил 3-гідрокси-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піролідін-1-карбоксилату

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,2201 г, 1,141 ммоль) додавали до розчину 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-олу (0,294 г, 0,878 ммоль) та (цис)-нафталін-2-ілметил 6-окса-3-азабікло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату (0,260 г, 0,966 ммоль) у ДМФ (4,5 мл). Реакцію нагрівали до 100 °C протягом ночі, потім охолоджували та заливали в 30 мл льоду/води. Цю суміш екстрагували 25 % IPA в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , та органічний шар сушили над натрій сульфатом та конденсували. Осад очищали хроматографією на силікагелю, елюючи із градієнтом 1 % – 25 % MeOH (з 6 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) в EtOAc, що дало 223 мг бажаного продукту. МС ХІАТ (+) m/z 605,1 (M+1), визначено.

Етап 3В: Отримання (транс)-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піролідін-3-олу: У колбу вносили 25 мл (транс)-нафталін-2-ілметил 3-гідрокси-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піролідін-1-карбоксилат (0,100 г, 0,165 ммоль), EtOH (1,6 мл), ТГФ (1,6 мл), 2 N HCl (0,2 мл) та 10 % Degussa type Pd/C (0,018 г, 0,017 ммоль), та реакцію розміщували під  $\text{H}_2$  та перемішували протягом 2 годин. Реакцію фільтрували (скловолоконний фільтр/паперовий фільтр), паперовий фільтр промивали 2 N HCl та ТГФ, водну фазу промивали DCM, нейтралізували насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , та потім екстрагували DCM. Органічний шар сушили та конденсували, що дало 14 мг бажаного продукту. МС ХІАТ (+) m/z 421,2 (M+1), визначено.

Приклад 27



2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-((транс)-4-метоксипіролідін-3-ілокси)хінолін

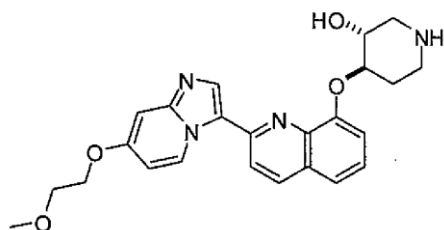
Етап А: Отримання (транс)-нафталін-2-ілметил 3-метокси-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піролідін-1-карбоксилату

Натрій гідрид (0,017 г, 0,43 ммоль) додавали до розчину (транс)-нафталін-2-ілметил 3-гідрокси-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піролідін-1-карбоксилату (0,117 г, 0,194 ммоль) у ДМФ (1 мл). Реакцію охолоджували до 0 °C та перемішували протягом 20 хвил. Додавали йодметан (0,012 мл, 0,194 ммоль), та льодяну баню видаляли. Реакцію перемішували протягом 1 години. Додавали воду, та реакційну суміш екстрагували  $\text{CHCl}_3$ . Комбіновані органічні шари промивали розсоллом, сушили та конденсували. Осад очищали хроматографією на силікагелю, що дало 54 мг бажаного продукту. МС ХІАТ (+) m/z 619,1 (M+1), визначено.

Етап В: Отримання 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-((транс)-4-метоксипіролідін-3-ілокси)хіноліну: У колбу вводили (транс)-нафталін-2-ілметил 3-метокси-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піролідін-1-карбоксилат Degussa type (0,054 г, 0,087 ммоль), 2 N HCl (0,1 мл), ТГФ (1 мл), EtOH (1 мл), та 10 % Pd/C (0,0186 г, 0,0175 ммоль), та реакційну суміш розміщували під  $\text{H}_2$  та перемішували протягом 3 годин. Реакцію нейтралізували насиченим  $\text{NaHCO}_3$  та фільтрували (скловолоконний фільтр/паперовий фільтр). Корж фільтру промивали  $\text{CHCl}_3$  та водою. Шари розділяли, водну фазу промивали хлороформом, та органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та конденсували. Осад очищали хроматографією на силікагелю, що дало 24 мг бажаного продукту. МС ХІАТ (+) m/z 435,2 (M+1), визначено.



## Приклад 28



(транс)-4-(2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-3-ол

Етап А: Отримання нафталін-2-ілметил карбонохлоридату: Розчин нафталін-2-іл метанолу (51,2 г, 324 ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (1 L), обробляли фосгеном (205 мл, 20 % розчин в толуолі, 388 ммоль). Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 45 хвил. та потім концентрували, що дало бажаний продукт як тверду речовину, котру сушили під вакуумом та застосовували безпосередньо в наступному етапі.

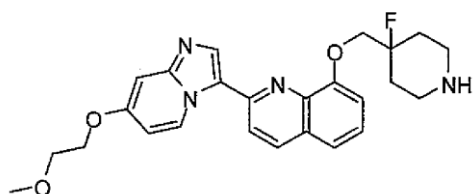
Етап В: Отримання нафталін-2-ілметил 5,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилату: Нафталін-2-ілметил карбонохлоридат (11,00 г, 49,85 ммоль) розчиняли в ТГФ (25 мл), і це додавали краплями до охолодженого (0 °C) розчину 1,2,3,6-тетрагідропіридину (3,79 мл, 41,5 ммоль) та NaHCO<sub>3</sub> (4,18 г, 49,8 ммоль) у воді (88 мл). Негайно утворювався осад, тому для підвищення розчинності в реакційній суміші додатково додавали ТГФ (63 мл). Розчин видаляли з бані та нагрівали до температури навколишнього середовища протягом 16 годин. Реакцію концентрували у вакуумі, потім додавали метиленхлорид. Суміш розділяли, водний шар промивали метиленхлоридом, та комбіновані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, що дало бажаний продукт як олію (11 г).

Етап С: Отримання нафталін-2-ілметил 7-окса-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилату: Суспензію mCPBA (13,02 г, 58,13 ммоль) розчиняли в метиленхлориді (50 мл), краплями додавали до охолодженого (0 °C) розчину нафталін-2-ілметил 5,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилату (11 г, 41,5 ммоль), розчиненого в метиленхлориді (33 мл). Розчину дозволяли нагріватися до температури навколишнього середовища, і перемішували протягом ночі. Реакцію гасили 5 % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та потім шари розділяли. Органічну фазу промивали 5 % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, насиченим NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували у вакуумі (9,5 г).

Етап D: Отримання (транс)-нафталін-2-ілметил 3-гідрокси-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату: 2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ол (0,10 г, 0,309 ммоль) суспендували в DMA (1,0 мл) та обробляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,201 г, 0,618 ммоль). Через 10 хвил. додавали нафталін-2-ілметил 7-окса-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (0,100 г, 0,355 ммоль). Реакцію нагрівали до 90 °C та перемішували протягом 40 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, потім додавали краплями в насичений NH<sub>4</sub>Cl (5 мл). Додавали хлороформ (25 мл), та шари розділяли. Водний шар промивали CHCl<sub>3</sub>, та комбіновані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували у вакуумі. Осад очищали хроматографією на силікагелю, елюючи із градієнтом 1 – 20 % (6 % NH<sub>4</sub>OH в MeOH)/етилацетаті, що дало бажаний продукт (111 мг). MS IEP (+)m/z 619,2 (M+1), визначено.

Етап Е: Отримання (транс)-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-3-олу: (транс)-Нафталін-2-ілметил 3-гідрокси-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилат (0,045 г, 0,072 ммоль) розчиняли в 95 % EtOH/етилацетаті (1:1, 2 мл) та обробляли 10 % Pd/C (Degeussa type, 20 мг). Реакцію очищали аргонном потім обробляли воднем при тиску з балону. Через 19 годин реакцію очищали N<sub>2</sub> та обробляли новим каталізатором (приблизно 5 мг) та знов поміщали в атмосферу водню на 5 годин. Реакцію фільтрували через нейлонову мембрану (0,45 мкм) та концентрували у вакуумі. Осад очищали хроматографією на силікагелю, елюючи із градієнтом 1 – 20 % (6 % NH<sub>4</sub>OH в MeOH)/етилацетаті. Тверду речовину виділяли після концентрування у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в MeOH (2 мл) та обробляли 4 M HCl в діоксані (0,5 мл). Після перемішування протягом 10 хвил. розчин концентрували у вакуумі, потім знов розчиняли в MeOH та знов концентрували три рази. Матеріал розчиняли в MeOH (1 мл), потім додавали краплями до Et<sub>2</sub>O (40 мл). Утворений осад після перемішування протягом 20 хвил. збирали фільтруванням, промивали Et<sub>2</sub>O та сушили під захисним шаром водню (15 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 10,72 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 2H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H). MS XIAT (+) m/z 435,1 (M+1), визначено.

## Приклад 29



8-((4-Флуоропіперидин-4-іл)метокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

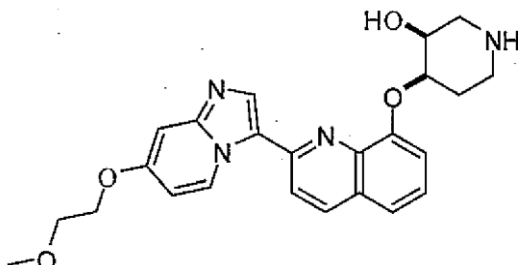
Етап А: Отримання трет-бутил 4-флуоро-4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилату: 4-флуоро-1-(1,1-диметилетил)-1,4-піперидиндикарбонова кислота-4-етил-естер (0,40 г, 1,45 ммоль) розчиняли в ТГФ (1,5 мл), охолоджували до 0 °С та обробляли літій алюміній гідридом (1 М в ТГФ, 2,90 мл, 2,90 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин, потім нагрівали до температури навколишнього середовища протягом 3 годин. Реакцію гасили послідовними додаваннями води (110 мкл), 15 % NaOH (110 мкл) та води (330 мкл), і потім перемішували протягом 20 хвилин. Кашку розбавляли етилацетатом та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, що дало бажаний продукт (0,303 г).

Етап В: Отримання трет-бутил 4-флуоро-4-((метилсульфонілокси)метил)піперидин-1-карбоксилату; трет-бутил 4-флуоро-4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат (0,150 г, 0,643 ммоль) розчиняли в дихлорметані (1,8 мл) та охолоджували до 0 °С. Розчин обробляли триетиламіном (0,134 мл, 0,964 ммоль), а потім – метансульфонілхлоридом (0,0547 мл, 0,707 ммоль). Реакцію перемішували при 0 °С протягом 2 годин, потім розбавляли метиленхлоридом та гасили насиченим NH<sub>4</sub>Cl та розділяли. Органічний шар промивали насиченим NH<sub>4</sub>Cl, 6 % NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало бажаний продукт (200 мг).

Етап С: Отримання трет-бутил 4-флуоро-4-((2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)метил)піперидин-1-карбоксилату: 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ол (0,050 г, 0,149 ммоль) розчиняли в DMA (0,5 мл) та обробляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,097 г, 0,29 ммоль). Після перемішування протягом кількох хвилин додавали трет-бутил 4-флуоро-4-((метилсульфонілокси)метил)піперидин-1-карбоксилат (0,053 г, 0,171 ммоль). Суміш нагрівали до 90 °С протягом 40 годин. До реакційної суміші застосовували колонку SiO<sub>2</sub> та елюювали із градієнтом 1-20 % (6 % NH<sub>4</sub>OH в MeOH)/етилацетаті, що дало бажаний продукт (11 мг). MS IEP (+) m/z 551,1 (M+1), визначено.

Етап D: Отримання 8-((4-флуоропіперидин-4-іл)метокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хіноліну: трет-бутил 4-флуоро-4-((2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)метил)піперидин-1-карбоксилат (0,011 г, 0,020 ммоль) розчиняли в діоксані (0,5 мл) та обробляли 4 М гідроген хлоридом в діоксані (0,126 мл, 0,504 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин. Суміш концентрували у вакуумі, знов розчиняли та знов концентрували з MeOH три рази. Сирий матеріал завантажували в колонку SiO<sub>2</sub> та елюювали із градієнтом 1 – 20 % (6 % NH<sub>4</sub>OH в MeOH)/етилацетаті, що дало бажаний продукт (3 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,10,67 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,09-6,98 (m, 2H), 6,90-6,84 (m, 1H), 4,29-4,16 (m, 3H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,23-3,10 (m, 3H), 2,29-2,15 (m, 1H), 2,14-1,94 (m, 2H), 0,93-0,81 (m, 1H). MS XIAT (+) m/z 451,2 (M+1), визначено.

## Приклад 30



(цис)-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-3-ол

Етап А: Отримання (цис)-нафталін-2-ілметил 3-(бензоїлокси-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату: (транс)-нафталін-2-ілметил 3-гідрокси-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилат (приклад 28, етапи А-D; 0,075 г, 0,121 ммоль) розчиняли в ТГФ

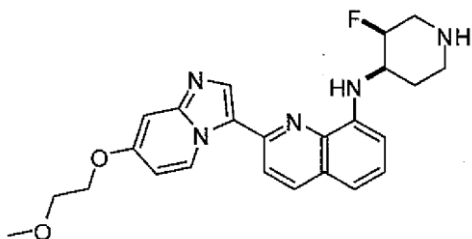
(0,50 мл) та обробляли бензойною кислотою (0,022 г, 0,181 ммоль),  $PPh_3$  (0,036 г, 0,139 ммоль) та діізопропілазодикарбоксилатом (0,026 мл, 0,133 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 40 годин, та потім усю реакційну суміш завантажували в колонку  $SiO_2$  та елюювали із градієнтом 1 – 20 % (6 %  $NH_4OH$  в MeOH)/етилацетаті (75 мг). МС ІЕР (+) m/z 723,2 (M+1), визначено.

Етап В: Отримання (цис)-нафталін-2-ілметил 3-гідрокси-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату: (цис)-Нафталін-2-ілметил-3-

(бензоїлокси)-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилат (0,075 г, 0,103 ммоль) розчиняли в ТГФ/MeOH/воді (2:2:1, 0,5 мл) та охолоджували до 0 °С. Розчин обробляли  $LiOH \cdot H_2O$  (0,008 г, 0,2 ммоль) та перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 діб. Реакцію гасили насиченим  $NH_4Cl$  та концентрували у вакуумі. Осад розбавляли  $CHCl_3$  та розділяли. Водний шар (приблизно, рН 8) додатково 3 рази екстрагували  $CHCl_3$ . Комбіновані органічні шари сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі. Матеріал очищали хроматографією на силікагелю, елюючи із градієнтом 1 – 20 % (6 %  $NH_4OH$  в MeOH)/етилацетаті, що дало бажаний продукт (31,2 мг). МС ІЕР (+) m/z 619,1 (M+1), визначено.

Етап С: Отримання (цис)-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-3-олу: (цис)-Нафталін-2-ілметил-3-гідрокси-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилат (0,030 г, 0,048 ммоль) розчиняли в EtOH (1 мл), обробляли 10 % паладієм на вуглеці (Degussa type, 50 мг), розміщували під атмосферою водню та перемішували протягом 3 діб. Реакцію фільтрували через мембрану з нейлону та концентрували у вакуумі. Суміш очищали препаративною ТРХ (10 см x 20 см x 0,5 мм), елюючи 20 % (6 %  $NH_4OH$  в MeOH)/етилацетаті. Отриманий продукт розчиняли в MeOH та обробляли 4 М  $HCl$  в діоксані, потім концентрували у вакуумі. Осад знов розчиняли в MeOH та знов концентрували три рази. Осад суспендували в MeOH (0,3 мл) та додавали краплями до  $Et_2O$  (20 мл). Отриману тверду речовину фільтрували та сушили під  $N_2$ , що дало бажаний продукт (3 мг). МС ІЕР (+) m/z 435,1 (M+1), визначено.

Приклад 31



N-((цис)-3-Флуоропіперидин-4-іл)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-амін

1. Отримання 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-іл трифлуорометансульфонату:

Етап 1А: Отримання 8-(бензилокси)хінолін-2-олу: У колбу вводили хінолін-2,8-діол (20,0 г, 124,1 ммоль),  $K_2CO_3$  (17,15 г, 124,1 ммоль), бензилбромід (14,76 мл, 124,1 ммоль) та ДМФ (124,1 мл, 124,1 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 65 °С протягом ночі, потім заливали в 1000 мл води та перемішували протягом 5 годин. Тверді речовини фільтрували та промивали 1000 мл діетилетеру до виходу 26,5 г (85 % вихід) бажаного продукту.

Етап 1В: Отримання 8-(бензилокси)-2-хлорохіноліну: У колбу вводили 8-(бензилокси)хінолін-2-ол (26,5 г, 105 ммоль) та DCE (105 мл, 105 ммоль). Краплями додавали оксалілхлорид (18,4 мл, 211 ммоль), а потім – кілька крапель ДМФ (0,5 мл, 105 ммоль), та реакційну суміш нагрівали до 85 °С протягом ночі. Реакцію охолоджували до температури навколишнього середовища та концентрували до олії. До олії додавали DCM (300 мл), та органічний шар промивали 300 мл насиченого  $NaHCO_3$ . Шари розділяли, та органічну фазу сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та концентрували до олії. Олію кристалізували з толуолу до виходу 28,4 г бажаного продукту (кількісний вихід).

Етап 1С: Отримання 8-(бензилокси)-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-2-іл)-2-хлорохіноліну: 8-(Бензилокси)-2-хлорохінолін (5,0 г, 18,5 ммоль), 7-(2-метоксіетокси)-імідазо[1,2-а]піридин (3,56 г, 18,5 ммоль),  $Pd(PPh_3)_4$  (1,07 г, 0,927 ммоль),  $K_2CO_3$  (5,12 г, 37,1 ммоль) та  $Pd(OAc)_2$  (0,208 г, 0,927 ммоль) додавали до діоксану (74,1 мл, 18,5 ммоль) та води (0,735 мл, 40,8 ммоль), та реакційну суміш нагрівали до 100 °С протягом ночі під азотом. Реакцію розбавляли DCM та додавали 5 г карбону, а потім фільтрували. Кашку концентрували та фільтрат обробляли 1:1 EtOAc/MTBE (30 мл). Отримані тверді речовини перемішували

протягом 5 годин і потім фільтрували, що дало бажаний продукт як тверду речовину (5,4 г, 69 % вихід).

Етап 1D: Отримання 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-олу: 8-(Бензілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін (5,0 г, 11,75 ммоль) суспендували в MeOH (117,5 мл). Додавали амоній форміат (7,410 г, 117,5 ммоль) та Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0,8252 г, 0,5876 ммоль). Реакційну суміш нагрівали з дефлегматором протягом 2 годин, потім охолоджували до 20 °С. До кашки додавали мурашину кислоту до розчинення твердих речовин. Суміш фільтрували та паперовий фільтр промивали 10 % мурашиною кислотою в метанолі. Фільтрат концентрували до олії. До олії додавали надлишок NH<sub>3</sub> в метанолі, та отримані тверді речовини концентрували до сухого стану. До твердих речовин додавали воду, та кашку перемішували протягом 1 години (рН був 6,5-7,0 за визначенням рН на папері). Тверді речовини збирали фільтрували, та потім переносили в толуол та концентрували до сухого стану під вакуумом протягом 12 годин, що дало 3,8 г (96 % вихід) бажаного продукту.

2. Отримання N-((цис)-3-флуоропіперидин-4-іл)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-аміну

Етап 2A: Отримання трет-бутил 3-флуоро-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату: трет-Бутил 3-флуоро-4-оксопіперидин-1-карбоксилат [van Niel, M.B.; et al.; I Med: Chem. 1999, 42, 2087-2104] (52,27 г, 241 ммоль) розчиняли в безводному MeOH (600 мл), охолоджували до 0 °С та обробляли порціями натрій боргідриду (37,8 г, 361 ммоль) протягом 15 хвил. Після перемішування при 0 °С протягом 30 хвил. суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин. Суміш концентрували під зниженим тиском, та осад розподіляли між насиченим розчином амоній хлориду (400 мл) та EtOAc (400 мл). Водний шар екстрагували EtOAc, та комбіновані органічні екстракти промивали розсолем (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували, що дало бажаний продукт як густу олію, що повільно тверділа при стоянні (52,7 г),

Етап 2B: Отримання (транс)-трет-бутил 3-флуоро-4-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилату: Розчин трет-бутил 3-флуоро-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (52,76 г, 241 ммоль) розчиняли в безводному метиленхлориді (1 л), охолоджували до 0 °С та обробляли триетиламіном (43,6 мл, 313 ммоль), а потім – метансульфонілхлоридом (20,5 мл, 265 ммоль). Розчину дозволяли повільно нагріватися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 14 годин. Суміш розподіляли між насиченим NaHCO<sub>3</sub> (400 мл) та метиленхлоридом (400 мл). Водний шар екстрагували метиленхлоридом. Комбіновані органічні фази промивали 1N HCl та розсолем, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували у вакуумі. Осад очищали хроматографією на силікагелю, елюючи гексанами:EtOAc, що дало бажаний продукт (7,24 г).

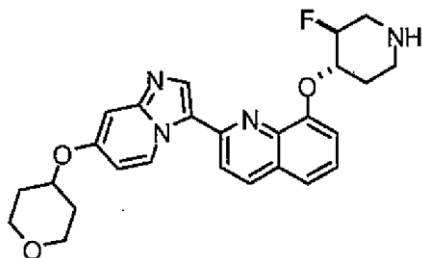
Етап 2C: Отримання (цис)-трет-бутил 4-азидо-3-флуоропіперидин-1-карбоксилату: Натрій азид (4,045 г, 62,22 ммоль) додавали до розчину (транс)-трет-бутил 3-флуоро-4-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилату (3,700 г, 12,44 ммоль), розчиненому в ДМФ (25 мл). Реакцію нагрівали до 115 °С протягом 24 годин. Суміш охолоджували та розбавляли водою та метиленхлоридом. Після розділення органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало бажаний продукт (кількісний вихід).

Етап 2D: Отримання (цис)-трет-бутил 4-аміно-3-флуоропіперидин-1-карбоксилату: Паладій на вуглець (10 %, 0,876 г, 0,823 ммоль) додавали до розчину (цис)-трет-бутил 4-азидо-3-флуоропіперидин-1-карбоксилату (2,01 г, 8,23 ммоль), розчиненому в ТГФ та EtOH (1:1, 82 мл). Реакцію розміщували під атмосферою водню (тиск із балону) та-перемішували протягом 2 годин. Суміш фільтрували через скловолоконний фільтр/паперовий фільтр та концентрували у вакуумі. Амін очищали на колонці Varian Bond Elut SCX, елюючи метиленхлоридом, а потім – розчином MeOH, що містив 6 % водний NH<sub>4</sub>OH. Другий елюент концентрували у вакуумі, що дало бажаний продукт (642 мг), MS IEP (+) m/z 218,8 (M+1), визначено.

Етап 2E: Отримання (цис)-трет-бутил 3-флуоро-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-іламіно)піперидин-1-карбоксилату: (цис)-трет-Бутил 4-аміно-3-флуоропіперидин-1-карбоксилат (0,040 г, 0,18 ммоль) комбінували з 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-іл трифлуорометансульфонатом (етапи 1A-1D; 0,065 г, 0,140 ммоль), подрібненим Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,064 г, 0,197 ммоль), BINAP-рацемічним (0,0087 г, 0,014 ммоль) та Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,0064 г, 0,0070 ммоль). Суміш обробляли толуолом (0,75 мл), дегазували аргонном та нагрівали з дефлегматором протягом 16 годин. Реакцію охолоджували, розбавляли CHCl<sub>3</sub> та очищали хроматографією на силікагелю, елюючи із градієнтом 1 – 20 % (6 % NH<sub>4</sub>OH в MeOH)/етилацетаті, що дало бажаний продукт (82 мг). MS IEP (+) m/z 536,1 (M+1), визначено.

Етап 2F: Отримання N-((цис)-3-флуоропіперидин-4-іл)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-аміну: (цис)-трет-Бутил 3-флуоро-4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-іламіно)піперидин-1-карбоксилат (0,050 г, 0,093 ммоль) розчиняли в MeOH (1 мл), розчин обробляли 4 М гідроген хлоридом в діоксані (0,583 мл, 2,33 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин, потім концентрували у вакуумі. Осад знов розчиняли та знов концентрували з MeOH три рази. Цей матеріал очищали хроматографією на силікагелю, елюючи (6 % NH<sub>4</sub>OH в MeOH)/етилацетаті, що дало бажаний продукт (16 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,89 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,85-6,74 (m, 2H), 6,30 (d, 1H), 4,89 (d, J=49 Гц, 1H), 4,26-4,19 (m, 2H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,27-3,18 (m, 1H), 3,04-2,87 (dd, 1H), 2,79 (t, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,00-1,86 (brd, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 1H).

Приклад 32



8-((транс)-3-Флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

1. Отримання (транс)-бензил 4-(2-хлорохінолін-8-ілокси)-3-флуоропіперидин-1-карбоксилату

Етап 1A: Отримання (транс)-трет-бутил 3-флуоро-4-(хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату: До розчину хінолін-8-олу (3,50 г, 24,1 ммоль) в 60 мл ДМФ додавали цезій карбонат (23,6 г, 72,3 ммоль), а потім – (цис)-трет-бутил 3-флуоро-4-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилат (8,24 г, 27,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в піщаній бані до 100 °C та перемішували 20 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, фільтрували через скловолоконний фільтр/паперовий фільтр, покритий пресованим Целітом, промивали ДМФ, та концентрували. Сирий продукт очищали на силікагелі (спочатку – Biotage 40M, 9:1 DCM:EtOAc, а потім – 2:1 DCM:EtOAc), що дало (транс)-трет-бутил 3-флуоро-4-(хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилат (0,701 г, 2,02 ммоль, 42 % вихід). PX/MC IEP (+) m/z 347 (M+1), визначено.

Етап 1B: Отримання 8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)хінолін дигідрохлориду: До розчину (транс)-трет-бутил 3-флуоро-4-(хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату (5,4 г, 15,6 ммоль) в 100 мл DCM додавали чистий TFA (24,0 мл, 311,78 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин, після чого її концентрували. Отриманий осад розчиняли в 40 мл DCM, і цей розчин додавали краплями через лійку для додавання в колбу, що містила енергійно перемішувани 60 мл 2 М HCl в етері в 500 мл етеру, що спричиняло осадження. Тверді речовини виділяли фільтруванням через лійку з пористим скляним фритовим фільтром, протискуючи розчинник через фриту тиском азоту, промивали етером та сушили у вакуумі, що дало 8-(транс-3-флуоропіперидин-4-ілокси)хінолін дигідрохлорид (6,6 г, 21 ммоль) як тверду речовину, котру потім в наступному етапі застосовували без очищення. PX/MC IEP (+) m/z 247 (M+H)<sup>+</sup> визначено.

Етап 1C: Отримання (транс)бензил 3-флуоро-4-(хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату: До 0 °C розчину 8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)хінолін дигідрохлориду (6,6 г, 26,8 ммоль) та TEA (18,7 мл, 134,0 ммоль) в 134 мл DCM додавали бензил карбонохлоридат (4,4 мл, 29,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували 15 хвил. при 0 °C, потім нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували ще протягом 16 годин. Додавали воду, та суміш екстрагували DCM. Комбіновані екстракти сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, та концентрували. Сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage 40M, завантажений 4:1 гексанами:етилацетатом та 500 мл інтенсивного промивання, потім – градієнт до 1:1 гексанів:етилацетату), що дало (транс)-бензил 3-флуоро-4-(хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилат (5,2 г, 13,67 ммоль, 51,01 % вихід) як олію. MC XIAT (+) m/z 381 (M+1), визначено.

Етап 1D: Отримання 8-((транс)-1-(бензилоксикарбоніл)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)хінолін 1-оксиду: До 0 °C розчину (транс)-бензил 3-флуоро-4-(хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату (1,0 г, 2,63 ммоль) в 20 мл CHCl<sub>3</sub> та 2 мл MeOH додавали 77 % максимум mCPBA в порціях 4 × 250 мг. Реакційну суміш перемішували 20 хвил., потім додавали інші порції 2 × 250 мг 77 % максимум mCPBA (загальний 77 % максимум mCPBA (1,51 г, 6,57 ммоль)). Реакційну

суміш перемішували 10 хвил., нагрівали до температури навколишнього середовища, та перемішували протягом інших 3 годин, після чого її охолоджували до 0 °С. Додавали інші 2 еквіваленти 77 % максимум mCPBA в 4 рівних порціях, та реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища й перемішували протягом додаткової 1,5 години.

5 Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, та додавали насичений  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , а потім – насичений  $\text{NaHCO}_3$ . Суміш перемішували 10 хвил., потім нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом інших 30 хвил. Додавали твердий  $\text{NaCl}$ , та суміш екстрагували  $\text{CHCl}_3$ . Комбіновані екстракти сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували, концентрували, та сушили у вакуумі, що дало 8-((транс)-1-(бензилоксикарбоніл)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)хінолін 1-оксид (1,0 г, 2,52 ммоль, 96,0 % вихід), котрий потім в наступному етапі застосовували без очищення.

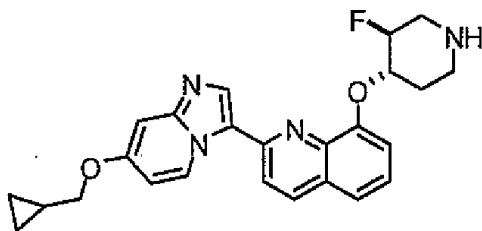
Етап 1Е: Отримання (транс)-бензил 4-(2-хлорохінолін-8-ілокси)-3-флуоропіперидин-1-карбоксилату: До 4 мл розчину 1:1 ДМФ:толуолу при 0 °С додавали чистий  $\text{POCl}_3$  (0,360 мл, 3,94 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища, перемішували 10 хвил. і потім охолоджували до 0 °С. До реакційної суміші краплями через шприц додавали розчин 8-((транс)-1-(бензилоксикарбоніл)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)хінолін 1-оксиду (1,04 г, 2,62 ммоль) в 1,2 мл 1:1 ДМФ:толуолу, та реакційну суміш нагрівали в пісковій бані до 110 °С та перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та додавали краплями до перемішуваної суміші льоду/насиченого  $\text{NaHCO}_3$ . Суміш перемішували 20 хвил., потім екстрагували DCM, та комбіновані екстракти сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage 40S, завантажений 12:1 гексанами:етилацетатом, 300 мл інтенсивного промивання, потім – градієнт до 5:1 гексанів:етилацетату), що дало (транс)-бензил 4-(2-хлорохінолін-8-ілокси)-3- флуоропіперидин-1-карбоксилат (0,563 г, 1,36 ммоль, 51,7 % вихід) як сироп. MS XIAT (+) m/z 415 (M+1), визначено.

2. Отримання 8-((транс-3-флуоропіперидин-4-ілокси)2-(7-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін дигідрохлориду

Етап 2А: Отримання 7-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілокси)імідазо[1,2-а]піридину: Отримували згідно із процедурою прикладу 1, етапи 1А-С, застосовуючи тетрагідро-2Н-піран-4-ол замість 2-метоксиетанолу. MS XIAT (+) m/z 219 (M+1), визначено.

Етап 2В: Отримання (транс)бензил 3-флуоро-4-(2-(7-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату: Отримували згідно із процедурою, застосованою в прикладі 1, етапі D, застосовуючи 7-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілокси)імідазо[1,2-а]піридин замість 7-(2-метоксиетокси)імідазо[1,2-а]піридину, та (транс)-бензил 4-(2-хлорохінолін-8-ілокси)-3-флуоропіперидин-1-карбоксилат замість 2,8-дибромхіноліну. MS XIAT (+) m/z 597 (M+1), визначено.

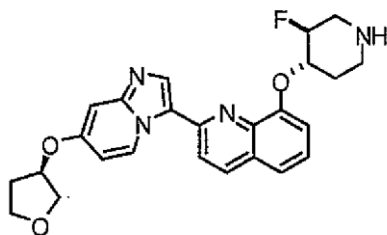
Приклад 33



40 2-(7-(Циклопропілметокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)хінолін

Отримували згідно із процедурою прикладу 32, застосовуючи циклопропілметанол замість тетрагідро-2Н-піран-4-олу. MS XIAT (+) m/z 433 (M+1), визначено.

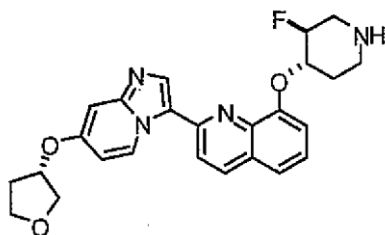
Приклад 34



45 8-((транс)-3-Флуоропіперидин-4-ілокси)-2-7-((R)-тетрагідрофуран-3-ілокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

Отримували згідно із процедурою прикладу 32, застосовуючи (R)-тетрагідрофуран-3-ол замість тетрагідро-2H-піран-4-олу. Заголовну сполуку виділяли як 1:] суміш діастереоізомерів. МС ХІАТ (+) m/z 449 (M+1), визначено.

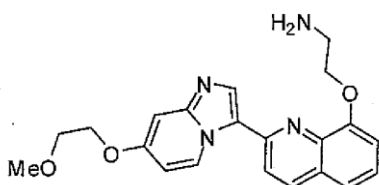
#### Приклад 35



8-((транс)-3-Флуоропіперидин-4-ілокси)-2-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

Отримували згідно із процедурою прикладу 32, застосовуючи (S)-тетрагідрофуран-3-ол замість тетрагідро-2H-піран-4-олу. Заголовні сполуки виділяли як суміш 1:1 транс діастереоізомерів. МС ХІАТ (-H) m/z 449 (M+1), визначено.

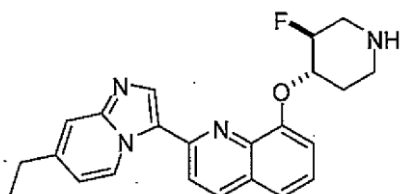
#### Приклад 36



2-(2-(7-(2-Метоксіетокси) імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)етанамін

До 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-олу (50 мг, 0,15 ммоль) у ДМФ (3 мл) додавали молекулярні сита в 4 ангстрем (2 г), трет-бутил 2-бромоетилкарбамат (40 мг, 0,18 ммоль), т-бутиламоній йодид (3 мг) та цезій гідроксид гідрат (50 мг, 0,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, потім розбавляли EtOAc/H<sub>2</sub>O (10 мл/10 мл). Водний шар екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, та концентрували, що дало сирий N-Вос-захищений продукт, до якого додавали DCM (1 мл) та TFA (1 мл). Цю суміш перемішували протягом 30 хвил. і потім концентрували. Осад очищали хроматографією на силікагелю, елюючи DCM/MeOH/NKіОН (10:1:0,1), що дало бажаний продукт (20 мг). ХІАТ (+) m/z 379,2 (M+1), визначено.

#### Приклад 37



2-(7-Етилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)хінолін

1. Отримання 2-(7-етилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-олу

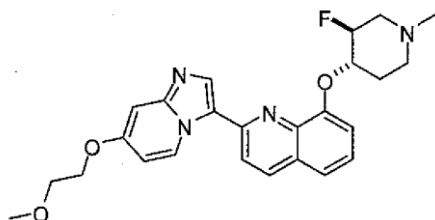
Етап 1А: Отримання 7-етилімідазо[1,2-а]піридину: Суміш 4-етилпіридин-2-аміну (3,21 г, 8,19 ммоль), та хлороацетальдегіду (50 % водний розчин, 2,6 мл, 10,5 ммоль) в EtOH (10 мл) енергійно нагрівали з дефлегматором протягом 12 годин. Реакційну суміш концентрували, та осад суспендували в насиченому водному розчині натрій гідрокарбонату. Водну суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та EtOAc, та комбіновані органічні екстракти сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували, що дало бажаний продукт (1,18 г, 98 % вихід) як густу олію. МС ХІАТ (+) m/z 147,2 (M+1), визначено.

Етап 1В: Отримання 8-бензилокси)-2-(7-етилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хіноліну: Суміш 7-етилімідазо[1,2-а]піридину (1,18 г, 8,06 ммоль), 8-бензилокси-2-хлорохіноліну (2,17 г, 8,06 ммоль), калій карбонату (2,23 г, 16,2 ммоль), паладій (II) ацетату (90,5 мг, 0,40 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (466 мг, 0,40 ммоль), 1,4-діоксану (33 мл) та води (0,33 мл) нагрівали під атмосферою азоту протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою, екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та EtOAc, та комбіновані органічні екстракти сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували, що дало бажаний продукт (3,45 г) як тверду речовину. МС ХІАТ (+) m/z 380,2 (M+1), визначено.

Етап 1С: Отримання 2-(7-етилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-олу: Суспензію 8-(бензилокси)-2-(7-етилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хіноліну (3,06 г, 8,06 ммоль), каталізатору Перлмена (20 мас. % Pd, 283 мг) та амоній форміату (5,08 г, 80,6 ммоль) в MeOH (50 мл) дегазували під азотом та нагрівали при 80 °C протягом трьох годин, а потім – перемішування при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш заливали в надлишок води та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та EtOAc. Комбіновані органічні екстракти сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелю (елюючи MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), що дало суміш вихідного матеріалу та бажаного продукту. Цю суміш знов піддавали умовам вихідної реакції та нагрівали з дефлегматором протягом чотирьох годин. Реакційну суміш заливали в надлишок води та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та EtOAc. Комбіновані органічні екстракти сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували, що дало заголовну сполуку (768 мг, 33 % вихід) як тверду речовину. МС ХІАТ (+) m/z 290,3 (M+1), визначено.

Етап 2: Отримання 2-(7-етилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)хінолін: Отримували згідно із процедурою прикладу 16, застосовуючи (цис)-трет-бутил 3-флуоро-4-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилат замість трет-бутил 2-((метилсульфонілокси)метил)морфолін-4-карбоксилату, та 2-(7-етилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ол замість 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-олу. МС ХІАТ (+) m/z 391,2 (M+1), визначено.

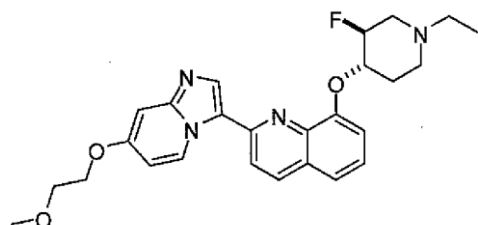
#### Приклад 38



8-((транс)-3-Флуоро-1-метилпіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

До розчину 8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хіноліну (приклад 20; 185 мг, 0,42 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) додавали формальдегід (316 мкл, 37 % у воді, 4,2 ммоль), а потім – оцтову кислоту (30 мкл, 0,51 ммоль) та натрій триацетоксиборгідрид (270 мг, 1,27 ммоль). Суміш перемішували енергійно при температурі навколишнього середовища протягом 48 годин, потім обробляли 10 % водн. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 мл) та перемішували протягом 10 хвил. Суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, та комбіновані органічні фази промивали розсоллом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Осад очищали флеш-хроматографією на колонці, застосовуючи градієнтне елюювання (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – 2 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – 5 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) потім розчиняли в CHCl<sub>3</sub> (5 мл) та обробляли 4N HCl/діоксаном (2 мл). Після перемішування протягом 20 хвил. при температурі навколишнього середовища суміш концентрували. Осад обробляли етером, фільтрували та сушили у вакуумі, що дало 136 мг (61 %) бажаного продукту як солі ди-HCl як твердої речовини. МС ХІАТ (+) m/z 451,2 (M+1), визначено.

#### Приклад 39

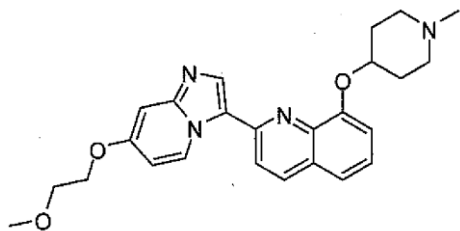


8-((транс)-1-Етил-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

Отримано з 8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хіноліну згідно із процедурою прикладу 29, застосовуючи ацетальдегід замість формальдегіду. МС ХІАТ (+) m/z 465,1 (M+1), визначено.



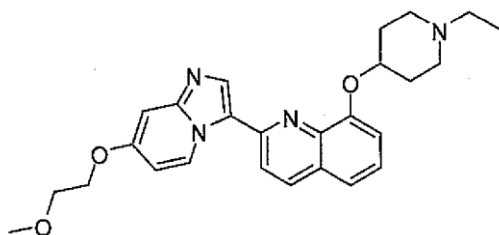
## Приклад 40



2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(1-метилпіперидин-4-ілокси)хінолін

Отримували згідно із процедурою прикладу 38, застосовуючи 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піперидин-4-ілокси)хінолін (отриманий як у прикладі 3) замість 8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хіноліну. МС ХІАТ (+)  $m/z$  433,2 (M+1), визначено.

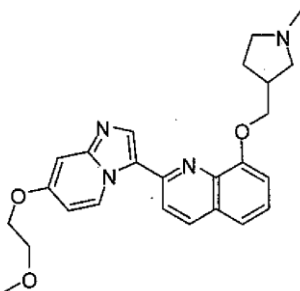
## Приклад 41



8-(1-Етилпіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

Отримували згідно із процедурою прикладу 38, застосовуючи ацетальдегід замість формальдегіду. МС ХІАТ (+)  $m/z$  447,1 (M+1), визначено.

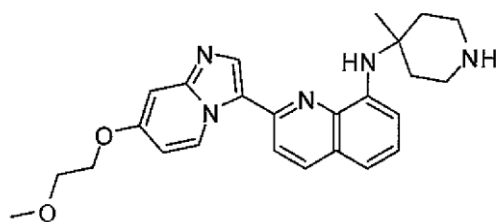
## Приклад 42



2-(7-(7-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]-8-((1-метилпіролідін-3-іл)метокси)хінолін

До розчину 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-олу (300 мг, 0,90 ммоль) у безводному ТГФ (15 мл) додавали при температурі навколишнього середовища під атмосферою азоту трифенілфосфін (352 мг, 1,34 ммоль), (1-метилпіролідін-3-іл)метанол (155 мг, 1,34 ммоль) та діетилазодикарбоксилат (0,21 мл, 1,34 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища під азотом протягом ночі. Суміш обробляли насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату (20 мл) та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та EtOAc. Комбіновані органічні екстракти сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували, що дало сирий продукт. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюючи 10 %  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), що дало частково очищений продукт. Цей матеріал очищали хроматографією на силікагелю (елюючи 10 % 7N  $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), що дало заголовну сполуку (34,2 мг, 9 % вихід) як тверду речовину. МС ІЕР (+)  $m/z$  433,2 (M+1), визначено.

## Приклад 43

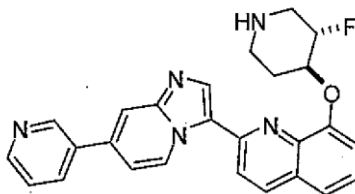


2-(7-(2-Метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(4-метилпіролідін-4-іл)хінолін-8-амін

Етап А: Отримання трет-бутил 4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-іламіно-4-метилпіперидин-1-карбоксилату: Отримано згідно із процедурою прикладу 31, етапу 2Е, застосовуючи трет-бутил 4-аміно-4-метилпіперидин-1-карбоксилат (Barm, W.E.; et al.; WO 0140217) замість (цис)-трет-бутил 4-аміно-3-флуоропіперидин-1-карбоксилату. МС ХІАТ (+) m/z 532,1 (M+1), визначено.

Етап В: Отримання 2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(4-метилпіперидин-4-іл)хінолін-8-аміну: Отримували згідно із процедурою прикладу 31, етапу 2F, застосовуючи трет-бутил 4-(2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-іламіно)-4-метилпіперидин-1-карбоксилат.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,83 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,25-8,18 (m, 2H), 7,94 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,37 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,43-3,30 (m, 4H), 2,57-2,46 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,59 (s, 3H). МС ХІАТ (+) m/z 432,0 (M+1), визначено.

Приклад 44



8-((транс-3-Флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

Етап А: Отримання 7-бромоімідазо[1,2-а]піридину: Розчин 4-бромопіридин-2-аміну (1,00 г, 5,78 ммоль) та 2-хлороацетальдегіду (50 мас. % водний розчин, 1,83 мл, 14,45 ммоль) в абсолютному етанолі (9,5 мл) нагрівали з дефлегматором протягом 12 годин, потім дозволяли охолонути до температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском та ретельно знов суспендували в насиченому водному розчині гідрокарбонату (100 мл). Отриману суміш повністю екстрагували DCM та EtOAc, та комбіновані органічні екстракти сушили над безводним натрій сульфатом і концентрували, що дало 1,31 г твердої речовини. Тверду речовину очищали хроматографією на силікагелю (елюючи 3 % MeOH-хлороформ), що дало бажану сполуку (0,808 г, 71 % вихід). МС ХІАТ (+) m/z 197,1 та 199,1 (M+1 для кожного ізоотопу), визначено.

Етап В: Отримання 7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридину: Суспензію калій карбонату (0,351 г, 2,54 ммоль), піридин-3-ілборної кислоти (68,6 мг, 0,558 ммоль), 7-бромоімідазо[1,2-а]піридину (0,100 г, 0,508 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0) (29,3 мг, 0,025 ммоль) в 6,5 мл суміш 1:1:4,5 води:диметилформамід:ацетонітрилу повністю дегазували під атмосферою азоту, та нагрівали при 60 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш заливали у воду (50 мл) та екстрагували дихлорметаном та EtOAc. Комбіновані органічні екстракти сушили над безводним натрій сульфатом та концентрували, що дало тверду речовину. Тверду речовину очищали хроматографією на силікагелю (елюючи 6 % MeOH-хлороформом), що дало бажану сполуку (74,1 мг, 75 % вихід), МС ХІАТ (+) m/z 196,3 (M+1), визначено.

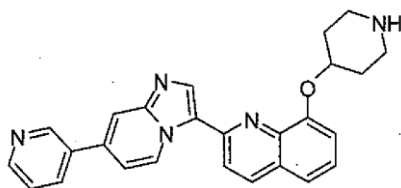
Етап С: Отримання 2-(7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-олу: Отримували згідно із процедурою прикладу 31, етапи 1А – 1D, застосовуючи 7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин замість 7-(2-метоксіетокси)-імідазо[1,2-а]піридину.

Етап D: Отримання трет-бутил транс-3-флуоро-4-(2-(7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату: Суміш 2-(7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-олу (30,2 мг, 0,089 ммоль), трет-бутил цис-3-флуоро-4-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилату (39,8 мг, 0,134 ммоль) та  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (43,6 мг, 0,134 ммоль) в DMA (7,78 мг, 0,089 ммоль) нагрівали до 100 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та розбавляли водою та EtOAc. Комбіновані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Осад очищали препаративною ТРХ, елюючи 10 % MeOH 0,5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  в DCM, що дало бажаний продукт (22 мг, 46 % вихід),

Етап Е: Отримання 8-(транс-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін: трет-бутил транс-3-флуоро-4-(2-(7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилат (22 мг, 0,041 ммоль) додавали до 2 мл DCM при температурі навколишнього середовища. Додавали TFA (2 мл), і реакцію перемішували протягом 1 години, потім розбавляли DCM та водою. Суміш промивали 1N NaOH аміном та екстрагували DCM, а потім – екстрагування 20 % IPA/хлороформом. Комбіновані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Осад очищали препаративною ТРХ,

елюючи 15 % MeOH/0,5 % NH<sub>4</sub>OH в DCM, що дало бажаний продукт як плівку (5,6 мг, 31 % вихід). МС ХІАТ (+) m/z 440,1(M+1), визначено.

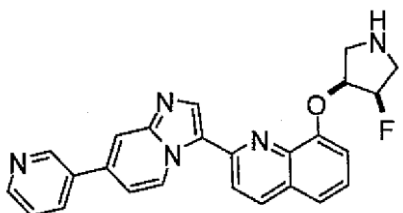
Приклад 45



5 8-((Піперидин-4-ілокси)-2-(7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

Сполуку виділяли протягом очищення сполуки, отриманої згідно із прикладом 44. МС ХІАТ (+) m/z 422,1 (M+1), визначено.

Приклад 46



10 8-((цис)-Флуоропіролідін-3-ілокси)-2-(7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

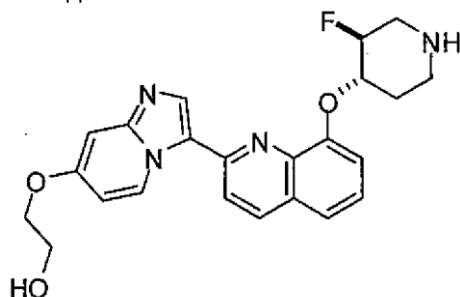
Етап А: Отримання (транс)-нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилату: Пластикову посудину (HDPE) завантажували нафталін-2-ілметил 6-окса-3-азабіцкло[3,1,0]гексан-3-карбоксилатом (945 мг, 3,509 ммоль) та HF-піридином (264 мкл, 10,527 ммоль) в DCM (17,55 мл, 3,509 ммоль), реакційну суміш перемішували протягом 36 годин при температурі навколишнього середовища. Реакцію повільно гасили насиченим водним NaHCO<sub>3</sub>, розбавляли водою та DCM. Реакційну суміш екстрагували DCM, та комбіновані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували, що дало продукт як олію (237 мг, 23,3 % вихід)

Етап В: Отримання (транс)нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-(тозилокси)піролідін-1-карбоксилату: У колбу вводили (транс)-нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилат (237 мг, 0,819 ммоль), TEA (0,343 мл, 2,458 ммоль) та DMAP (10,0 мг, 0,082 ммоль) в DCM (4,3 мл, 0,86 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C, та додавали 4-метилбензол-1-сульфонілхлорид (234 мг, 1,23 ммоль). Реакцію нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 3 годин. Реакцію розбавляли водою та екстрагували DCM. Комбіновані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували. Осад очищали флеш-хроматографією на колонці, елюючи 0-5 % MeOH в DCM, що дало продукт як олію (160 мг, 44 % вихід).

Етап С: Отримання (цис)-нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-(2-(7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піролідін-1-карбоксилату: У колбу вводили 2-(7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ол (97,7 мг, 0,289 ммоль), (транс)-нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-(тозилокси)піролідін-1-карбоксилат (160 мг, 0,361 ммоль) та Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (282 мг, 0,866 ммоль) в ДМФ (1443 мкл, 0,289 ммоль). Суміш нагрівали до 70 °C протягом 4 годин, потім розбавляли водою та EtOAc. Водний шар екстрагували EtOAc, та комбіновані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Осад очищали хроматографією на силікагелю, що дало бажаний продукт (50 мг, 28 % вихід). МС ХІАТ (+) m/z 610,2 (M+1), визначено.

Етап D: Отримання 8-((цис)-4-флуоропіролідін-3-ілокси)-2-(7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін: Розчин цис-нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-(2-(7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піролідін-1-карбоксилату (2,0 мг, 0,003 ммоль) в 1 мл DCM охолоджували до 0 °C та додавали 1 мл TFA. Суміш перемішували протягом 16 годин при температурі навколишнього середовища й потім концентрували. Осад очищали препаративною ТРХ, елюючи 15 % MeOH/0,5 % NH<sub>4</sub>OH в хлороформі, що дало заголовну сполуку як плівку (1,1 мг, 78 % вихід). МС ХІАТ (+) m/z 426,2 (M+1), визначено.

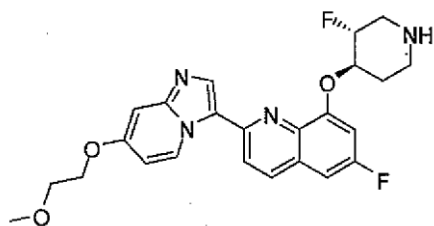
## Приклад 47



2-(3-(8-(транс)-3-Флуоропіперидин-4-ілокси)хінолін-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-ілокси)етанол

До посудини, що містить 8-(3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін (отримували згідно із прикладом 20; 0,062 г, 0,14 ммоль), додавали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (14 мл), і розчин охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$ . Додавали краплями  $\text{BBr}_3$  (1,0М в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0,71 мл, 0,71 ммоль), і реакцію перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 1 години, потім повільно нагрівали до  $0^\circ\text{C}$  за 2,0 години, потім нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 0,5 години. Реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл) та шари розділяли. Водну фазу екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , та комбіновані органічні фази промивали розсолем та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Суміш фільтрували та концентрували у вакуумі та очищали хроматографією на колонці (6 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  в  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2 % – 20 % лінійний градієнт), що дало 0,015 г (0,25 %) заголовної сполуки як твердої речовини. МС ХІАТ (+)  $m/z$  423,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$  визначено.

## Приклад 48



6-Флуоро-8-(3R, 4R)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

Етап 1А: Отримання 6-флуоро-2-метилхінолін-8-олу: 2-Аміно-5 -флуорофенол (13,0 г, 102 ммоль) розчиняли в 6N  $\text{HCl}$  (78 мл) та нагрівали з дефлегматором. Розчин обробляли (Е)-бут-2-енолом (8,8 мл, 107 ммоль) порціями по 1 мл протягом 1 години. Реакцію нагрівали з дефлегматором протягом 13 годин. Реакційну суміш охолоджували та регулювали до рН 8 концентрованим  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Реакцію розбавляли етилацетатом, перемішували протягом 30 хвил., потім фільтрували через мембрану з нейлону (0,45 мкм). Фільтрат розділяли, та водний промивали етилацетатом. Комбіновані органічні шари промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , насиченим  $\text{NaCl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували у вакуумі до густої темної олії (19 г). МС ХІАТ (+)  $m/z$  178,1 (M+1), визначено.

Етап 1В: Отримання 6-флуоро-2-метил-8-(триізопропілсилілокси)хіноліну: 6-Флуоро-2-метилхінолін-8-ол (19,0 г, 107 ммоль) розчиняли в метилехлориді (300 мл) та обробляли 1Н-імідазолом (10,9 г, 160 ммоль) та триізопропілсиліл трифлуорометансульфонатом (33,1 мл, 123 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 13 годин. Реакційну суміш гасили насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та розділяли. Органічний шар промивали двічі насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували у вакуумі (35 г).

Етап 1С: Отримання 6-флуоро-8-(триізопропілсилілокси)хінолін-2-карбальдегіду: 6-Флуоро-2-метил-8-(триізопропілсилілокси)хінолін (1,76 г, 5,29 ммоль) розчиняли в діоксані (58 мл) та воді (0,49 мл). Реакцію обробляли селен діоксидом (0,76 г, 6,8 ммоль), та суміш нагрівали з дефлегматором протягом 13 годин. Суміш охолоджували та фільтрували через скловолоконний фільтр/паперовий фільтр. Відфільтровані тверді речовини промивали  $\text{Et}_2\text{O}$ , потім усі фільтрати концентрували у вакуумі. Сиру суміш хроматографували на силікагелі, елюючи із градієнтом 1-5 %  $\text{Et}_2\text{O}$ /гексанами, (0,515 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,19 (s, 1H), 8,18 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8-4 Гц, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 3H), (d, 18H).

Етап 1D: Отримання 6-флуоро-2-(2-метоксивініл)-8-(триізопропілсилілокси)хіноліну: (Метоксиметил)трифенілфосфін хлорид (8,355 г, 24,37 ммоль) розчиняли в ТГФ (130 мл), охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ , та обробляли краплями розчину 1М КОТ-Ву в ТГФ (26,5 мл, 26,5 ммоль).

Суміш нагрівали та перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 хвил. Додавали розчин 6-флуоро-8-(триізопропілсилілокси)хінолін-2-карбальдегіду (7,70 г, 22,1 ммоль), розчинений в ТГФ (15 мл). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин. Суміш концентрували у вакуумі та переносили безпосередньо в колонку SiO<sub>2</sub>, елюючи східчастим градієнтом 1 – 4 % Et<sub>2</sub>O/гексанами, (4,75 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,74 (d, J=13 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,93 (dd, J<sub>1</sub>=2,8 Гц, J<sub>2</sub>=8,7 Гц, 1H), 6,88 (dd, J<sub>1</sub>=2,7 Гц, J<sub>2</sub>=10,2 Гц, 1H), 6,02 (d, J=12,5 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,47-1,38 (m, 3H), 1,15 (d, 18H).

Етап 2А: Отримання 2-хлоро-4-(2-метоксіетокси)піридину: Суміш 2-хлоро-4-нітропіридину (43,6 г, 275 ммоль) та 2-метоксиетанолу (325 мл, 425 ммоль) охолоджували до 0 °С. Додавали калій 2-метилпропан-2-олат (35,7 г, 302 ммоль), та отриману суміш перемішували протягом нагрівання до температури навколишнього середовища за 2 години. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, а потім розбавляли 500 мл води. Отриману суміш екстрагували дихлорметаном. Комбіновані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub> та концентрували під зниженим тиском для отримання бажаної сполуки як олії (50,2 г). МС ХІАТ (+) m/z 188 та 189,9 (M+1 кожного ізоотопу), визначено.

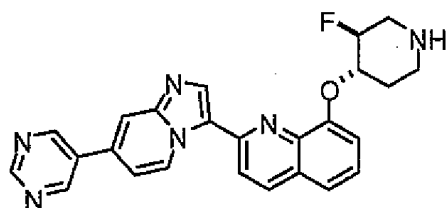
Етап 2В: Отримання 4-(2-метоксіетокси)піридин-2-аміну: Постійний потік азоту пропускали через суміш 2-хлоро-4-(2-метоксіетокси)піридину (50,1 г, 267 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (4,89 г, 5,34 ммоль), XPHOS (5,09 г, 10,7 ммоль) та тетрагідрофурану (445 мл) протягом 10 хвил. До отриманої дегазованої суміші додавали літій біс(триметилсиліл)амід (561 мл, 561 ммоль). Після додавання отриману суміш нагрівали до 60 °С протягом 18 годин. Реакцію охолоджували до температури навколишнього середовища та розбавляли 1 N хлоридною кислотою (200 мл). Отриманий розчин промивали двічі 500 мл метил-трет-бутил-етером. рН водного шару регулювали 6 N NaOH до 11 та екстрагували дихлорметаном. Комбіновані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub> та концентрували під зниженим тиском до виходу заголовної сполуки (3 5 г) МС ХІАТ (+) m/z 169 (M+1), визначено.

Етап 2С: Отримання 6-флуоро-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-олу: 6-Флуоро-2-(2-метоксивініл)-8-(триізопропілсилілокси)хінолін (2,5 г, 6,6 ммоль) розчиняли в ТГФ (10,3 мл) та воді (2,6 мл) та охолоджували до 0 °С. Розчин обробляли краплями розчину свіжого перекристалізованого N-бромсукциніміду (1,24 г, 6,99 ммоль), розчиненого в ТГФ (7 мл) та воді (1,75 мл). Реакцію перемішували при 0 °С протягом 20 хвил., потім нагрівали та перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2,5 години. Реакцію обробляли 4-(2-метоксіетокси)піридин-2-аміном (1,12 г, 6,65 ммоль) та суміш нагрівали з дефлегматором протягом ночі. Суміш охолоджували, і в колбі утворювалися тверді речовини. До диспергованих твердих речовин додавали хлороформ (50 мл), етилацетат (300 мл) та воду (50 мл), та нерозчинені тверді речовини збирали фільтруванням та промивали етилацетатом та водою, потім сушили на повітрі, (1,2 г). МС ХІАТ (+) m/z 354,1 (M+1), визначено.

Етап А: Отримання (3R, 4R)нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-(6-флуоро-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату: (3R, 4S)-нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилат (170 мг, 0,44 ммоль) (приклад 20, етап F, отриманий відповідно з піком 2), 6-флуоро-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ол (173 мг, 0,49 ммоль) та Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (290 мг, 0,89 ммоль) зважували в посудині та суспендували в 10 мл DMA. Потім реакцію нагрівали до 90 °С протягом ночі. Потім реакцію охолоджували до температури навколишнього середовища, а потім обробляли водою та EtOAc. Комбіновану органічну фазу концентрували у вакуумі, а потім – флеш-хроматографія на колонці (1-10 % MeOH/DCM), що дало бажаний продукт як коричневу напівтверду речовину (270 мг, 0,43 ммоль, 95 %). МС ХІАТ (+) m/z 639,2 та 640,1 (M+1/+3), визначено.

Етап В: Отримання 6-флуоро-8-((3R, 4R)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хіноліну: Pd/C (45 мг, 0,042 ммоль) 10 % вологості додавали до розчину (3R, 4R)-нафталін-2-ілметил 3-флуоро-4-(6-флуоро-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату (270 мг, 0,42 ммоль) в суміш 1:1 EtOH/EtOAc (10 мл) та 500 мкл 6 N HCl. Суміш очищали H<sub>2</sub> і потім перемішували під воднем із балону протягом 48 годин. Суміш фільтрували через скловолоконний-паперовий фільтр для видалення солі бажаного продукту як осаду з паладієвим каталізатором. Комбіновані тверді речовини промивали 30 мл MeOH в хімічному стакані, та паладій видаляли подальшим фільтруванням через скловолоконний-паперовий фільтр. Органічну фазу концентрували у вакуумі, а потім – флеш-хроматографія на колонці (1-20 % MeOH/DCM (4 % NH<sub>4</sub>OH)). Отриманий продукт розчиняли в хлороформі та піддавали 4 еквівалентам 4 M HCl в діоксані. Потім бажаний продукт виділяли як сіль біс-HCl. МС ХІАТ (+) m/z 455,2 (M+1), визначено.

## Приклад 49



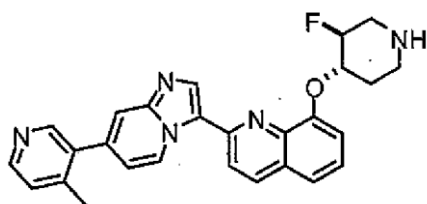
8-((транс)-3-Флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(піримідин-5-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

Етап А: Отримання 7-(піримідин-5-іл)імідазо[1,2-а]піридину: Отримували згідно із процедурою прикладу 44, етапу В, застосовуючи піримідин-5-ілборну кислоту замість піридин-3-ілборної кислоти. МС ХІАТ (+) m/z 197 (M+1), визначено.

Етап В: Отримання бензил транс-3-флуоро-4-(2-(7-(піримідин-5-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату: Отримували згідно із процедурами прикладу 44, етапів С – D, застосовуючи 7-(піримідин-5-іл)імідазо[1,2-а]піридин замість 7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридину. МС ХІАТ (+) m/z 575 (M+1) визначено.

Етап С. Отримання 8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(піримідин-5-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хіноліну: До розчину (транс)-бензил 3-флуоро-4-(2-(7-(піримідин-5-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату (0,005 г, 0,009 ммоль) в 0,80 мл 1:1 ТГФ:ЕтОН додавали 5 % Pd/C (0,009 г, 0,004 ммоль). Через реакційну суміш барботували водень, і реакцію перемішували під воднем із балону протягом 15 годин при температурі навколишнього середовища. Потім реакційну суміш піддавали вакуумному фільтруванню через пресований Целіт, промивали MeOH, та фільтрат концентрували та сушили у вакуумі. Отримані тверді речовини розчиняли в 1 мл DCM, та цей розчин додавали краплями до енергійно перемішаного розчину 1 мл 2 М HCl в етері в 10 мл етеру, що спричинило осадження. Суміш концентрували та сушили у вакуумі, що дало заголовну сполуку як дигідрохлоридну сіль (0,002 г, 0,003 ммоль, 40 % вихід) як тверду речовину. МС ХІАТ (+) m/z 441 (M+1), визначено.

## Приклад 50

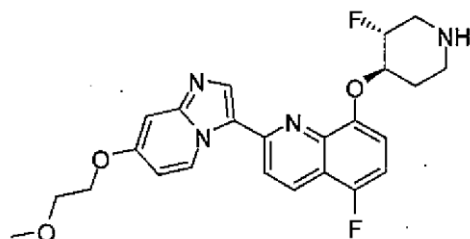


8-((транс)-3-(Флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(4-метилпіримідин-5-іл)хінолін-3-іл)хінолін-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

Етап А: Отримання (транс)-бензил 3-флуоро-4-(2-(7-(4-метилпіримідин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-1-карбоксилату: Отримано згідно із процедурами прикладу 44, етапів А – D, застосовуючи 4-метил-піридин-3-ілборну кислоту замість піридин-3-ілборної кислоти. МС ХІАТ (+) m/z 588 (M+1), визначено.

Етап В: Отримання 8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(4-метилпіридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хіноліну: Групу Cbz можна видаляти, застосовуючи умови, описані в прикладі 49, етапі С, що дало заголовну сполуку.

## Приклад 51

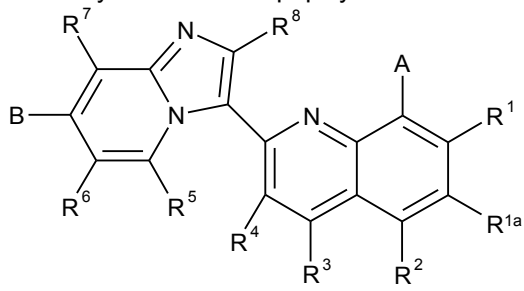


5-флуоро-8-(3R, 4R)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін

Отримано згідно із процедурою прикладу 48, застосовуючи 2-аміно-4-флуорофенол замість 2-аміно-5-флуорофенолу.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

## 1. Сполука загальної формули I



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

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

Z - O або NH;

p дорівнює 0, 1 або 2;

$hetCyc^{2a}$  - 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, які незалежно вибрані з O та N, та необов'язково заміщене одним або більше  $R^9$ ;

$hetCyc^{2b}$  - 7-12-членна аза-спіроциклічна або місткова діаза-гетероциклічна кільцева система, необов'язково заміщена одним або більше  $R^9$ ;

$R^{10}$  - (1-6C)алкіл, заміщений  $NR'R''$ ;

$R^{11}$  - (5-6C)циклоалкіл, заміщений  $NR'R''$ ;

B -  $OR^h$ ,  $hetAr^2$  або (1-3C)алкіл;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  незалежно - H, F, Me, Et, ізопропіл або  $hetAr^3$ ;

$R^{1a}$  - H, F або Cl;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  - H;

кожен  $R^9$  незалежно вибраний з наступного: галоген, (1-6C)алкіл,  $OR^a$  та  $C(O)O(1-6Cалкіл)$ ;

кожен  $R^a$  незалежно - H або (1-6C)алкіл;

$R^h$  - H, (1-6Cалкіл)-(3-6Cциклоалкіл), (1-6Cалкіл)-O-(1-6Cалкіл) або  $hetCyc^4$ ;

$hetCyc^4$  - 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один або два гетероатоми, які незалежно вибрані з O та N, та необов'язково заміщене наступною групою: OH або -O-(1-6Cалкіл);

$hetAr^2$  - 5-6-членний гетероарил, що містить 1-2 атоми нітрогену;

$hetAr^3$  - 5-6-членний гетероарил, що містить атом нітрогену та необов'язково містить другий гетероатом, вибраний з O та N;

та

$R'$  та  $R''$  незалежно - H або (1-6C)алкіл.

2. Сполука за п. 1, де A -  $-NH(hetCyc^{2a})$ ,  $-NH-(CH_2)-hetCyc^{2a}$  або  $-NH-(CH_2)_2-hetCyc^{2a}$ , де вказане  $hetCyc^{2a}$  необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ .

3. Сполука за п. 1, де A -  $-O-hetCyc^{2a}$ ,  $-O-(CH_2)-hetCyc^{2a}$  або  $-O-(CH_2)_2-hetCyc^{2a}$ , де вказане  $hetCyc^{2a}$  необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ .

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де  $hetCyc^{2a}$  необов'язково заміщено одною або більше групами  $R^9$ , незалежно вибраними з наступного: галоген,  $-C(O)O(1-6Cалкіл)$ , (1-6Cалкіл) та  $OR^a$ .

5. Сполука за п. 4, де  $hetCyc^{2a}$  необов'язково заміщено одною або більше групами  $R^9$ , незалежно вибраними з наступного: F, метил, OH,  $-C(O)_2Me$  та OMe.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де  $hetCyc^{2a}$  - кільце піролідинілу, піперидинілу або морфолінілу, необов'язково заміщене одною або більше групами  $R^9$ .

7. Сполука за п. 1, де A -  $-O-hetCyc^{2a}$ , та  $hetCyc^{2a}$  - кільце піперидинілу, заміщене флуором.

8. Сполука за п. 1, де A -  $-NH(hetCyc^{2b})$  або  $-O-(hetCyc^{2b})$ , де вказане  $hetCyc^{2b}$  необов'язково заміщено одною або більше групами  $R^9$ .

9. Сполука за п. 8, де  $hetCyc^{2b}$  є 7-11-членний містковий аза- або діаза-гетероцикл, необов'язково заміщений одною або більше групами  $R^9$ .

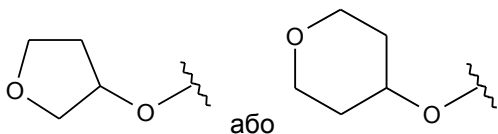
10. Сполука за будь-якими із пп. 8, 9, де  $R^9$  вибраний з наступного: галоген, (1-6Cалкіл), OH та  $O-(1-6Cалкіл)$ .

11. Сполука за будь-якими із пп. 8-10, де  $R^9$  вибраний з F, Me та OH.

12. Сполука за п. 1, де A -  $Z-R^{10}$ .

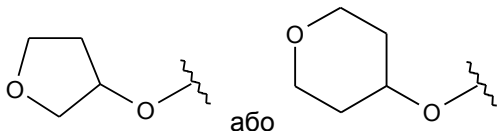
13. Сполука за п. 1, де A -  $Z-R^{11}$ .

14. Сполука за будь-яким з пунктів 1-13, де В вибраний з наступного:  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2(\text{циклопропіл})$ , етил, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піримідил,



15. Сполука за будь-яким із пп. 1-13, де В -  $\text{OR}^h$ .

5 16. Сполука за п. 15, де В вибраний з наступного:  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2(\text{циклопропіл})$ ,



17. Сполука за п. 16, де В -  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ .

18. Сполука за будь-яким із пп. 1-13, де В -  $\text{hetAr}^2$ .

10 19. Сполука за п. 18, де В вибраний з наступного: 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піримідил.

20. Сполука за п. 19, де В - 3-піридил.

21. Сполука за будь-яким із пп. 1-20, де  $\text{R}^2$  - Н або F.

22. Сполука за будь-яким із пп. 1-21, де  $\text{R}^3$  - Н, метил або оксазоліл.

23. Сполука за будь-яким із пп. 1-22, де  $\text{R}^1$  - гідроген.

15 24. Сполука формули I за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні раку.

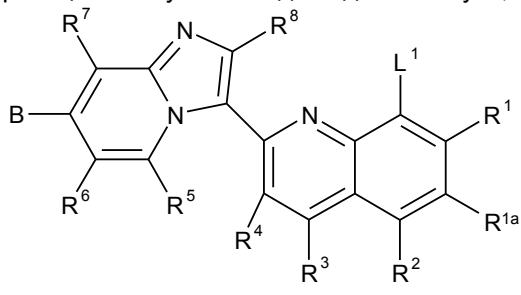
25. Сполука формули I за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні фіброзу.

20 26. Фармацевтична композиція, котра містить сполуку формули I за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

27. Спосіб лікування раку в ссавця, при якому ссавцю вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули I за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятної солі.

28. Спосіб лікування фіброзу в ссавця, при якому ссавцю вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули I за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятної солі.

25 29. Спосіб отримання сполуки за п. 1, при якому здійснюють: для сполуки формули I, де А -  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n(\text{hetCys}^{2a})$ ,  $-\text{NH}-(\text{hetCys}^{2b})$ ,  $-\text{NHR}^{10}$  або  $-\text{NHR}^{11}$ , реакцію сполучення відповідної сполуки, що має формулу II



де  $\text{L}^1$  - відщеплювана група або атом, зі сполукою, що має формулу  $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCys}^{2a}$ ,  $\text{H}_2\text{N}-\text{hetCys}^{2b}$ ,  $\text{NH}_2\text{R}^{10}$  або  $\text{NH}_2\text{R}^{11}$ , застосовуючи паладієвий каталізатор та ліганд, у присутності основи;

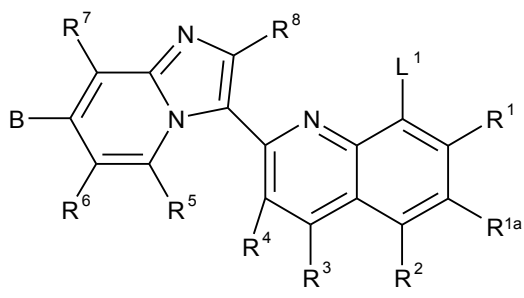
та видалення будь-якої захисної групи або груп та необов'язково утворення солі.

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

35 (R)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піролідин-3-іл)хінолін-8-амін;  
(S)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піролідин-3-іл)хінолін-8-амін;  
2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піперидин-4-ілокси)хінолін;  
(R)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піролідин-3-ілокси)хінолін;  
(S)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піролідин-3-ілокси)хінолін;  
2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(2-(піперидин-2-іл)етокси)хінолін;  
40 2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піперидин-3-ілметокси)хінолін;  
8-(8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;  
3-(2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)-2,2-диметилпропан-1-амін;  
(1R,4R)-4-(2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)циклогексанамін;



- (2S,4R)-метил-4-(2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піролідін-2-карбоксилат;  
 (2S,4S)-метил-4-(2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піролідін-2-карбоксилат;
- 5 (S)-3-((2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)метил)морфолін;  
 8-((цис)-4-флуоропіролідін-3-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;  
 3-(2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)-N,N,2,2-тетраметилпропан-1-амін;  
 2-((2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)метил)морфолін;
- 10 2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піперидин-4-ілметокси)хінолін;  
 7-(2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан;  
 8-((цис)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;  
 8-((3S,4S)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;
- 15 8-((3R,4R)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;  
 (S)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піперидин-3-ілокси)хінолін;  
 (R)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піперидин-3-ілокси)хінолін;  
 (R)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піролідін-2-ілметокси)хінолін;  
 2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(піролідін-3-ілметокси)хінолін;
- 20 5-(8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-4-іл)оксазол;  
 (транс)-4-(2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піролідін-3-ол;  
 2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-((транс)-4-метоксипіролідін-3-ілокси)хінолін;  
 (транс)-4-(2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-3-ол;
- 25 8-((4-флуоропіперидин-4-іл)метокси)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;  
 (цис)-4-(2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)піперидин-3-ол;  
 N-((цис)-3-флуоропіперидин-4-іл)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-амін;  
 8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;
- 30 2-(7-(циклопропілметокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)хінолін;  
 8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-((R)-тетрагідрофуран-3-ілокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;  
 8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;
- 35 2-(2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-8-ілокси)етанамін;  
 2-(7-етилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)хінолін;  
 8-((транс)-3-флуоро-1-метилпіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;
- 40 8-((транс)-1-етил-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;  
 2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-(1-метилпіперидин-4-ілокси)хінолін;  
 8-(1-етилпіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;  
 2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-8-((1-метилпіролідін-3-іл)метокси)хінолін;
- 45 2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(4-метилпіперидин-4-іл)хінолін-8-амін;  
 8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;  
 8-(піперидин-4-ілокси)-2-(7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;  
 8-((цис)-4-флуоропіролідін-3-ілокси)-2-(7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;  
 2-(3-(8-(транс-3-флуоропіперидин-4-ілокси)хінолін-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-7-ілокси)етанол;
- 50 6-флуоро-8-((3R,4R)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;  
 8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(піримідин-5-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін;  
 8-((транс)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(4-метилпіридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін та
- 55 5-флуоро-8-((3R,4R)-3-флуоропіперидин-4-ілокси)-2-(7-(2-метоксіетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін.
31. Сполука формули:



де:

$L^1$  - відщеплюваний атом або відщеплювана група, що вибрана з галогену, трифлату, мезилату та тозилату;

5 B -  $OR^h$ ,  $hetAr^2$  або (1-3C)алкіл;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  незалежно є наступним: H, F, Cl, Me, Et, ізопропіл або  $hetAr^3$ ;

$R^{1a}$  - H, F або Cl;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  - H;

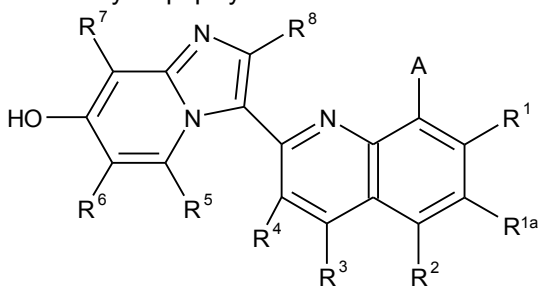
$R^h$  - H, (1-6Салкіл)-(3-6Сциклоалкіл), (1-6Салкіл)-O-(1-6Салкіл) або  $hetCyc^4$ ;

10  $hetCyc^4$  - 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 гетероатоми, які незалежно вибрані з O або N, та необов'язково заміщене наступним: OH або -O(1-6Салкіл);

$hetAr^2$  - 5-6-членне кільце гетероарилу, що містить 1-2 атоми нітрогену; та

$hetAr^3$  - 5-6-членний гетероарил, що містить атом нітрогену та необов'язково містить другий гетероатом, вибраний з O та N.

15 32. Сполука формули:



де:

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

Z - O або NH;

20 p дорівнює 0, 1 або 2;

$hetCyc^{2a}$  - 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, які незалежно вибрані з O або N, та необов'язково заміщене одною або більше групами  $R^9$ ;

$hetCyc^{2b}$  - 7-12-членна аза-спіроциклічна або місткова діаза-гетероциклічна кільцева система, необов'язково заміщена одною або більше групами  $R^9$ ;

25  $R^{10}$  - (1-6C)алкіл, заміщений  $NR'R''$ ;

$R^{11}$  є (5-6C)циклоалкіл, заміщений  $NR'R''$ ;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  незалежно є наступним: H, F, Me, Et, ізопропіл або  $hetAr^3$ ;

$R^{1a}$  - H, F або Cl;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  - H;

30 кожен  $R^9$  незалежно вибраний з наступного: галоген, (1-6C)алкіл,  $OR^a$  та  $C(O)O(1-6Cалкіл)$ ;

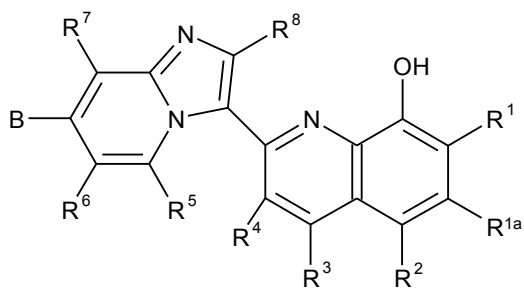
кожен  $R^a$  незалежно є наступним: H або (1-6C)алкіл;

$hetAr^3$  є 5-6-членним кільцем гетероарилу, що містить нітроген та необов'язково містить другий гетероатом, який вибраний з O або N;

та

35  $R'$  та  $R''$  незалежно є наступним: H або (1-6C)алкіл.

33. Сполука формули:



де:

B - OR<sup>h</sup>, hetAr<sup>2</sup> або (1-3C)алкіл;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> незалежно є наступним: H, F, Me, Et або hetAr<sup>3</sup>;

5 R<sup>1a</sup> - H;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> - H;

R<sup>h</sup> - H, (1-6Салкіл)-(3-6Сциклоалкіл) або hetCyc<sup>4</sup>;

hetCyc<sup>4</sup> є 5- або 6-членним гетероциклічним кільцем, що містить 1-2 гетероатоми, які незалежно вибрані з O або N, та необов'язково заміщене наступним: OH або -O(1-6C алкіл);

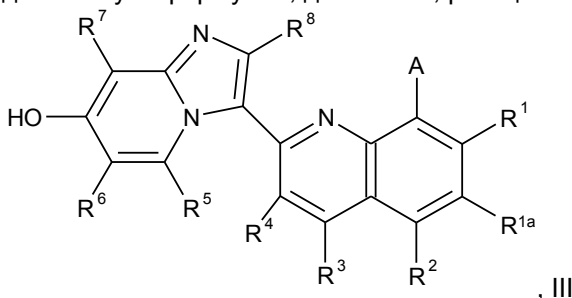
10 hetAr<sup>2</sup> - 5-6-членне кільце гетероарилу, що містить 1-2 атоми нітрогену;

hetAr<sup>3</sup> - 5-6-членне кільце гетероарилу, що містить нітроген та необов'язково містить другий гетероатом, який вибраний з O або N; та

R' та R'' незалежно є H або (1-6C)алкілом.

34. Спосіб отримання сполуки за п. 1, при якому здійснюють:

15 для сполуки формули I, де B - OR<sup>h</sup>, реакцію відповідної сполуки, що має формулу III

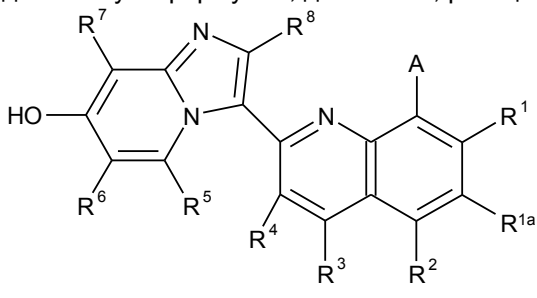


, III

зі сполукою формули R<sup>h</sup>-L<sup>2</sup>, де L<sup>2</sup> - відщеплювана група, у присутності основи; та видалення будь-якої захисної групи або груп та необов'язково утворення солі.

35. Спосіб отримання сполуки за п. 1, при якому здійснюють:

20 для сполуки формули I, де B - OR<sup>h</sup>, реакцію відповідної сполуки, що має формулу III

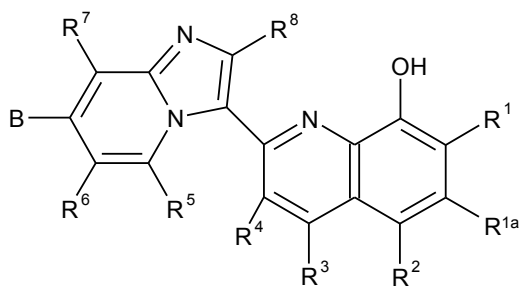


, III

зі сполукою, що має формулу R<sup>h</sup>-OH, у присутності реагенту сполучення; та видалення будь-якої захисної групи або груп та необов'язково утворення солі.

36. Спосіб отримання сполуки за п. 1, при якому здійснюють:

25 для сполуки формули I, де A - -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>hetCyc<sup>2a</sup>, -O-hetCyc<sup>2b</sup>-OR<sup>10</sup> або -OR<sup>11</sup>, реакцію відповідної сполуки, що має формулу IV



з відповідною сполукою, що має формулу  $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCys}^{2a}$ ,  $\text{HO-hetCys}^{2b}$ ,  $\text{HOR}^{10}$  або  $\text{HOR}^{11}$ , у присутності реагенту сполучення та трифенілфосфіну в придатному розчиннику; та видалення будь-якої захисної групи або груп та необов'язково утворення солі.

5

---

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601