



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107951** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2012 08894**
(22) Дата подання заявки: **23.12.2010**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.03.2015**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **09382303.7, 61/290,293**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **24.12.2009, 28.12.2009**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.10.2012, Бюл.№ 20**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.03.2015, Бюл.№ 5**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/EP2010/007913, 23.12.2010**
(72) Винахідник(и):
Іствуд Пол Роберт (GB/ES), Гонсалес Родрігес Якоб (ES), Бач Танья Хорді (ES), Пахес Сантакана Льюїс Мікель (ES), Тальтавуль Мольт Хоан (ES), Катурла Хавалоес Хуан Франсіско (ES), Матасса Віктор Хуліо (GB/ES)
(73) Власник(и):
АЛМІРАЛЛ, С.А., Ronda del General Mitre, 151, E-08022 Barcelona, Spain (ES)
(74) Представник:
Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139

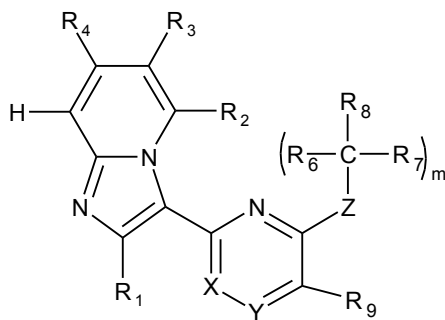
- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
EP 1382603 A1 (EISAI CO LTD [JP] EISAI R&D MAN CO LTD [JP]), 21.01.2004
WO 2009/026254 A1 (ICAGEN INC [US]; CHRISTOS THOMAS EUGENE [US]; AMATO GEORGE S [US]; ATK), 26.02.2009
WO 2009/086123 A1 (WYETH CORP [US]; SINGHAUS ROBERT RAY [US]; BERNOTAS RONALD CHARLES [US]), 09.07.2009
WO 03/092595 A2 (MERCK & CO INC [US]; BILODEAU MARK T [US]; FRALEY MARK E [US]; WU ZHIC), 13.11.2003
WO 2008/078100 A2 (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; BERDINI VALERIO [GB]; BESONG GILBERT EBAI), 03.07.2008
WO 2008/045393 A2 (AMGEN INC [US]; ZHANG DAWEI [US]; TASKER ANDREW [US]; SHAM KELVIN K C), 17.04.2008
WO 2006/038001 A1 (CELLTECH R&D LTD [GB]; RATCLIFFE ANDREW JAMES [GB]; ALAM MAHBUB [GB]), 13.04.2006
WO 03/000682 A1 (MERCK & CO INC [US]; BIFTU TESFAYE [US]; COLLETTI STEVEN L [US]; MCINT), 03.01.2003
WU, ZHICAI ET AL: "Design and synthesis of 3,7-diarylimidazopyridines as inhibitors of the VEGF-receptor KDR", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 14, no. 4, 2004, pages 909-912
BUCKLEY, GEORGE M. ET AL: "IRAK-4 inhibitors. Part II: A structure-based assessment of imidazo[1,2-a]pyridine binding", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 18, no. 11, 2008, pages 3291-3295
BUCKLEY, GEORGE M. ET AL: "IRAK-4 inhibitors. Part III: A series of imidazo[1,2-a]pyridines", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 18, no. 12, 2008, pages 3656-3660
WO 2010/016005 A1 (PFIZER [US]; NINKOVIC SACHA [US]; BRAGANZA JOHN FREDERICK [US]; COLLIN), 11.02.2010

(54) ПОХІДНІ ІМІДАЗОПІРИДИНУ ЯК ІНГІБІТОРИ JAK

(57) Реферат:

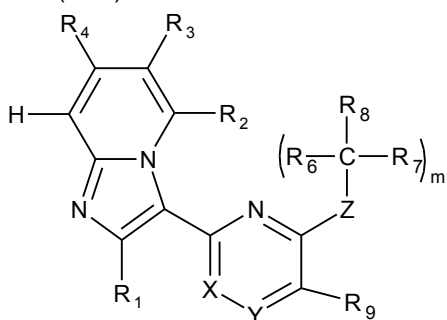
UA 107951 C2

В заявці описані похідні імідазопіридину, які мають хімічну структуру, що описується формулою (I)



формула (I)

а також спосіб їх одержання, фармацевтичні композиції, що їх містять, та їх застосування для лікування як інгібіторів кіназ Janus (JAK).



Цитокини відіграють критично важливу роль в регуляції багатьох аспектів імунітету і запалення в діапазоні від розвитку і диференціації імунних клітин до пригнічення імунних відповідей. Цитокинові рецептори типу I і типу II не мають власної ферментативної активності і тому не можуть опосередковувати передачу сигналів і для цього необхідна асоціація з тирозинкіназами. Родина кіназ JAK включає чотири різні представники, а саме, JAK1, JAK2, JAK3 і TYK2, які для регулювання передачі сигналів зв'язуються з цитокиновими рецепторами типу I і типу II (Murray PJ, (2007). The JAK-STAT signalling pathway: input and output integration. *J Immunol*, 178: 2623). Кожна кіназа JAK селективна по відношенню до рецепторів деяких цитокинів. У зв'язку з цим лінії клітин мишей з дефіцитом JAK підтвердили важливу роль кожного білка JAK в передачі сигналів рецепторів: JAK1 в класі II цитокинових рецепторів (IFN і родина IL-10), що мають загальний ланцюг gp130 (родина IL-6) і загальний гамма-ланцюг (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 і IL-21) (Rodig et al. (1998). Disruption of the JAK1 gene demonstrates obligatory і nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biological response. *Cell*, 93:373; Guschin et al. (1995). A major role for the protein tyrosine kinase JAK1 in the JAK/STAT signal Transduction pathway in response to interleukin-6. *EMBO J*. 14: 1421; Briscoe et al. (1996). Kinase-negative mutants of JAK1 can sustain interferon-gamma-inducible gene expression but not an antiviral state. *EMBO J*. 15:799); JAK2 in hematopoietic factors (Epo, Tpo, GM-CSF, IL-3, IL-5) and type II IFNs (Parganas et al., (1998). JAK2 is essential for signalling through a variety of cytokine receptors. *Cell*, 93:385); JAK3 in receptors sharing the common gamma chain (IL-2 family) (Park et al., (1995). Developmental defects of lymphoid cells in JAK3 kinase-deficient mice. *Immunity*, 3:771; Thomis et al., (1995). Defects in B lymphocyte maturation and T lymphocyte activation in mice lacking JAK3. *Science*, 270:794; Russell et al., (1995). Mutation of JAK3 in a patient with SCID: Essential role of JAK3 in lymphoid development. *Science*, 270:797); і Tyk2 in the receptors of IL-12, IL-23, IL-13 and type I IFNs (Karaghiosoff et al., (2000). Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. *Immunity*, 13:549; Shimoda et al., (2000). Tyk2 plays a restricted role in IFN γ signaling, although it is required for IL-12-mediated T cell function. *Immunity*, 13:561; Minegishi et al., (2006). Human Tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity*, 25:745).

Стимулювання рецепторів послідовно приводить до активації JAK шляхом фосфорилування, фосфорилування рецептора, рекрутингу білка STAT і активації і димеризації STAT. Потім димер STAT виступає як фактор транскрипції, транслокації в ядра і активації транскрипції генів, що відповідають. Ідентифіковані 7 білків STAT: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b і STAT6. Кожний конкретний цитокиновий рецептор переважно асоціюється з визначеним білком STAT. Деякі асоціації не залежать від типу клітин (приклад: IFN γ -STAT1), тоді як інші можуть залежати від типу клітин (Murray PJ, (2007). The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol*, 178: 2623).

Фенотип дефіцитних мишей дозволив вивчити функцію кожної JAK і цитокинових рецепторів, що передають сигнали за їх допомогою. JAK3 асоціюється винятково з загальною гамма-ланцюгом рецепторів цитокинів IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 і IL-21. Внаслідок цієї виняткової асоціації позбавлені JAK3 миші і миші з дефіцитом загального гамма-ланцюга мають однаковий фенотип (Thomis et al., (1995). Defects in B lymphocyte maturation and T lymphocyte activation in mice lacking JAK3. *Science*, 270:794; DiSanto et al., (1995). Lymphoid development in mice with a targeted deletion of the interleukin 2 receptor gamma chain. *PNAS*, 92:377). Крім того, цей фенотип в більшому ступені є загальним для пацієнтів, страждаючих ТКІД (тяжкий комбінований імунodefіцит), у яких є мутації/дефекти в загальному гамма-ланцюгу або генах JAK3 (O'Shea et al., (2004). JAK3 and the pathogenesis of severe combined immunodeficiency. *Mol Immunol*, 41: 727). Миші з дефіцитом JAK3 є життєздатними, але у них виявляється аномальний лімфопоез, який приводить до зменшення розміру виличкової залози (в 10-100 раз менше, ніж у мишей дикого типу). Периферичні Т-клітини з дефіцитом JAK3 є несприйнятливими і мають фенотип з активованою клітинною пам'яттю (Baird et al, (1998). T cell development and activation in JAK3-deficient mice. *J. Leuk. Biol.* 63: 669). Аномалія виличкової залози у цих мишей дуже подібна до аномалії, що спостерігається у мишей, позбавлених рецепторів IL-7 і IL-7, і це показує, що цей дефект у мишей з -/- JAK3 обумовлений відсутністю передачі сигналів IL-7 (von Freeden-Jeffry et al., (1995). Lymphopenia in Interleukin (IL)-7 Gene-deleted Mice Identifies IL-7 as a non-redundant Cytokine. *J Exp Med*, 181:1519; Peschon et al, (1994). Early lymphocyte expansion is severely impaired in interleukin 7 receptor-deficient mice. *J Exp Med*, 180: 1955). У цих мишей, як і у людей, страждаючих ТКІД, відсутні клітини NK, ймовірно, внаслідок відсутності передачі сигналів IL-15, що є фактором життєздатності цих клітин. У мишей, позбавлених JAK3, на відміну від людей, страждаючих ТКІД, проявляється дефіцитний В-клітинний лімфопоез, тоді як у людей В-клітини містяться в кровотоку, але не є чутливими, що приводить до гіпоглобулінемії (O'Shea et al.,

(2004). JAK3 and the pathogenesis of severe combined immunodeficiency. *Mol Immunol*, 41: 727). Це пояснюється видоспецифічними відмінностями функції IL-7 в розвитку В- і Т-клітин у мишей і людей. З іншого боку, в публікації Grossman et al. (1999. Dysregulated myelopoiesis in mice lacking JAK3. *Blood*, 94:932:939) показано, що втрата JAK3 в Т-клітинному компартменті викликає розмноження мієлоїдних клітин, що приводить до порушення регуляції мієлопоезу.

Миші з дефіцитом JAK2 гинуть в ембріональному стані внаслідок відсутності необхідного еритропоезу. Мієлоїдні попередники не реагують на Еро, Тро, IL-3 або GM-CSF, тоді як передача сигналів G-CSF і IL-6 не змінюється. JAK2 не є потрібним для генерації, ампліфікації або функціональної диференціації лімфоїдних попередників (Parganas et al., (1998). JAK2 is essential for signaling through a variety of cytokine receptors. *Cell*, 93:385).

Миші з дефіцитом JAK1 попередників перинатально внаслідок порушення харчування. JAK1 зв'язується тільки з ланцюгом gp130, загальним для родини цитокінів IL-6 (тобто LIF, CNTF, OSM, CT-1) і разом з JAK3 є важливим компонентом рецепторів, що спільно використовують загальний гамма-ланцюг шляхом зв'язування з неспорідненою рецепторною субодиницею. У зв'язку з цим у мишей з дефіцитом JAK1 виявляються дефекти гематопоезу, подібні тим, що спостерігаються у мишей з дефіцитом JAK3. Крім того, у них виявляються дефектні відповіді на нейротропні фактори і на всі інтерферони (цитокінові рецептори класу II) (Rodig et al, (1998). Disruption of the JAK1 gene demonstrates obligatory i non-redundant roles of the JAKs in cytokine-induced biological response. *Cell*, 93:373).

Крім того, у мишей з дефіцитом Tyk2 спостерігається порушена відповідь на IL-12 і IL-23 і лише частково порушена на IFN-альфа (Karaghiosoff et al., (2000). Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. *Immunity*, 13:549; Shimoda et al., (2000). Tyk2 plays a restricted role in IFN γ signaling, although it is required for IL-12-mediated T cell function. *Immunity*, 13:561). Однак дефіцит Tyk2 у людей показує, що Tyk2 приймають участь в передачі сигналів від IFN- α , IL-6, IL-10, IL-12 і IL-23 (Minegishi et al., (2006). Human Tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate i acquired immunity. *Immunity*, 25:745).

Роль кіназ JAK в передачі сигналів від множини цитокінів робить їх можливими мішенями для лікування захворювань, в яких цитокіни відіграють патогенну роль, таких як запальні захворювання, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, алергії і астму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), псоріаз, аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, бічний аміотрофічний склероз і розсіяний склероз, увеїт, відторгнення трансплантата, а також солідні і злоякісні захворювання крові, такі як мієлопроліферативні порушення, лейкоз і лімфоми.

Інгібування кіназ JAK, зокрема JAK1 і JAK3, може привести до активної імуносупресії, яку можна використовувати в терапевтичних цілях для попередження відторгнення трансплантата. У зв'язку з цим інгібітор JAK CP-690,550 (тасотициніб) продемонстрував ефективність в деяких моделях трансплантації на тваринах (трансплантація серця у мишей, серцеві алотрансплантати, імплантовані в вуха мишей, алотрансплантація нирки у яванських макак, трансплантація аорти і трахеї у щурів), продемонструвавши збільшення середньої довговічності трансплантатів (West K (2009). CP-690,550, a JAK3 inhibitor as an immunosuppressant for the treatment of rheumatoid arthritis, Transplant rejection, psoriasis and other immune-mediated disorders. *Curr. Op. Invest. Drugs* 10: 491).

При ревматоїдному артриті порушення рівноваги про- і протизапальної активності цитокінів сприяє індукції аутоімунітету з наступним хронічним запаленням і руйнуванням тканини. У зв'язку з цим патогенна роль IL-6 при ревматоїдному артриті (РА) підтверджена клінічно шляхом використання антитіл до IL-6R тоцилізумабу. IL-6 активує фактор транскрипції STAT3 за рахунок використання зв'язування JAK1 з ланцюгом рецептора gp130 (Heinrich et al., (2003). Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signaling and its regulation. *Biochem J*. 374: 1). Конститутивний STAT3 опосередковує аномальний ріст і характеристики виживаності синовіоцитів при РА (Ivashkiv and Hu (2003). The JAK/STAT pathway in rheumatoid arthritis: pathogenic or protective? *Arth & Rheum*. 48:2092). Інші цитокіни, що приймають участь в патогенезі артриту, включають IL-12 і IL-23, що приймають участь в проліферації клітин Th1 і Th17 відповідно; IL-15, і GM-CSF (McInnes i Schett, (2007). Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Rev Immunol*. 7:429.). Рецептори цих цитокінів також використовують білки JAK для передачі сигналів, що робить інгібітори JAK можливими плейотропними лікарськими засобами при цій патології. Тому введення деяких інгібіторів JAK в моделях на тваринах для викликаного колагеном артриту у мишей і викликаного ад'ювантом артриту у щурів привело до зменшення запалення і руйнування тканин (Milici et al., (2008). Cartilage preservation by inhibition of Janus kinase 3 in two rodent models of rheumatoid arthritis. *Arth. Res*. 10:R14).

Запальна хвороба кишечника (ЗХК) включає дві основні форми запалення кишечника:

виразковий коліт і хвороба Крона. Кількість даних, що постійно збільшується, показала, що багато цитокінів, включаючи інтерлейкіни і інтерферони, приймають участь в патогенезі ЗХК (Strober et al, (2002). The immunology of mucosal models of inflammation. Annu Rev Immunol. 20: 495). Показано, що активація каскаду IL-6/STAT3 в Т-клітинах власної пластинки слизової оболонки приводить до пролонгованого виживання патогенних Т-клітин (Atreya et al, (2000). Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: Evidence in Crohn's disease and experimental colitis in vivo. Nature Med. 6:583). Зокрема, показано, що STAT3 конститутивно активний в Т-клітинах кишечника у пацієнтів, страждаючих хворобою Крона, і показано, що інгібітор JAK блокує конститутивну активацію STAT3 в цих клітинах (Lovato et al, (2003). Constitutive STAT3 activation in intestinal T cells from patients with Crohn's disease. J Biol Chem. 278:16777). Ці дані показують, що шлях JAK-STAT відіграє патогенну роль при ЗХК і що інгібітор JAK може бути застосовний для лікування в цих випадках.

Розсіяний склероз є аутоімунним демієлінізуючим захворюванням, що характеризується утворенням бляшок в білій речовині головного мозку. Роль цитокінів в утворенні розсіяного склерозу давно відома. Можливі засоби лікування включають блокування IFN-g, IL-6, IL-12 і IL-23 (Steinman L. (2008). Nuanced roles of cytokines in three major human brain disorders. J Clin Invest. 118:3557), цитокінів, які передають сигнали по шляхам JAK-STAT. Показано, що використання тирфостину, інгібітору JAK, приводить до інгібування індукованого за допомогою IL-12 фосфорилування STAT3 і зменшення частоти і тяжкості активного і пасивного експериментального аутоімунного енцефаліту (EAE) (Bright et al., (1999) Tyrphostin B42 inhibits IL-12-induced tyrosine phosphorylation and activation of Janus kinase-2 and prevents experimental allergic encephalomyelitis. J Immunol. 162:6255). Показано, що другий інгібітор множини кіназ, CEP701, зменшує секрецію TNF-альфа, IL-6 і IL-23, а також вміст фосфо-STAT1, STAT3 і STAT5 в периферичних DCs у мишей, страждаючих EAE, що значно поліпшує клінічний перебіг EAE у мишей (Skarica et al, (2009). Signal Transduction inhibition of APCs diminishes Th17 and Th1 responses in experimental autoimmune encephalomyelitis. J. Immunol. 182:4192.).

Псоріаз є запальним захворюванням шкіри, яке включає процес інфільтрації і активації імунних клітин, який досягає найбільшого прояву в ремоделюванні епітелію. Сучасна теорія причини псоріазу вказує на наявність сітки цитокінів, яка керує взаємодією між імунними і епітеліальними клітинами (Nickoloff BJ. (2007). Cracking the cytokine code in psoriasis, Nat Med, 13:242). У зв'язку з цим встановлено, що в псоріатичній шкірі підвищена концентрація продукованого дендритними клітинами IL-23, а також IL-12. IL-23 індукує утворення клітин Th17, які, у свою чергу, продукують IL-17 і IL-22, останній забезпечує стовщення епідермісу. IL-23 і IL-22 індукують фосфорилування STAT-3, який в великій кількості виявляється в псоріатичній шкірі. Таким чином, інгібітори JAK можуть бути застосовні для лікування в цих випадках. Відповідно до цього встановлено, що інгібітор JAK1/3, R348, зменшує псоріазиформне запалення шкіри в моделі на мишах спонтанного залежного від Т-клітин псоріазу (Chang et al., (2009). JAK3 inhibition significantly attenuates psoriasiform skin inflammation on CD18 mutant PL/J mice. J Immunol. 183:2183).

На викликані цитокіном Th2 захворювання, такі як алергія і астма, також можна впливати інгібіторами JAK. IL-4 стимулює диференціацію Th2, регулює функцію В-клітин, переключення класу імуноглобулінів, регулює продукування еотаксину, індукує експресію рецептора IgE і MHC II в В-клітинах і стимулює мастоцити. Інші цитокіни Th2, такі як IL-5 і IL-13, також можуть приймати участь в рекрутменті еозинофілів в бронхоальвеолярний лаваж шляхом стимулювання продукування еотаксину. Показано, що фармакологічне інгібування JAK зменшує експресування рецептора IgE і MHCII, індуковане стимулюванням В-клітин за допомогою IL-4 (Kudlacz et al., (2008). The JAK3 inhibitor CP-690,550 is a potent anti-inflammatory agent in a murine model of pulmonary eosinophilia. European J. Pharm. 582: 154). Крім того, у мишей з дефіцитом JAK3 виявляються погані рекрутмент еозинофілів і секреція слизу в порожнину дихальних шляхів після дії OVA у порівнянні з мишами дикого типу (Malaviya et al, (2000). Treatment of allergic asthma by targeting Janus kinase 3-dependent leucotriene synthesis in mast cells with 4-(3", 5'- dibromo-4'-hydroxyphenyl)amino-6,7-dimethoxyquinazoline (WHI-P97). JPET 295:912.). У зв'язку з цим показано, що системне введення інгібітору JAK CP-690,550 мишам зменшує кількість еозинофілів, а також вміст еотаксину і IL13 в BAL в моделі легеневої еозинофілії на мишах (Kudlacz et al., (2008). The JAK3 inhibitor CP-690,550 is a potent anti-inflammatory agent in a murine model of pulmonary eosinophilia. European J. Pharm. 582:154).

Надходить все більше даних про те, що цитокіни відіграють патогенну роль при запальному захворюванні очей, такому як увеїт або сухий кератит. Деякі цитокіни, що приймають участь в експериментальному аутоімунному увеїті, такі як IL-2, IL-6, IL-12 і IFNg, повинні піддаватися

інгібуванню за допомогою JAK (Vallochi et al, (2007). The role of cytokines in the regulation of ocular autoimmune inflammation. *Cytok Growth Factors Rev.* 18:135). У зв'язку з цим лікарські засоби або біологічні препарати, які заважають передачі сигналів IL-2, такі як циклоспорин або антитіла до рецептора IL-2 (даклізумаб) виявили ефективність при лікуванні сухого кератокон'юнктивіту і стійкого увеїту відповідно (Lim et al, (2006). *Biologic therapies for inflammatory eye disease. Clin Exp Opht* 34:365). Аналогічним чином, при алергічному кон'юнктивіті, звичайному алергічному захворюванні очей, що характеризується застоєм крові в кон'юнктиві, активацією мастоцитів і інфільтрацією еозинофілів, може бути сприятливим інгібування JAK. У мишей з дефіцитом STAT6 виявляються ослаблені опосередковані за допомогою TH2 імунні відповіді, які звичайно ініціюються за допомогою IL-4, не відбуваються класичні відповіді на ранній і пізній фазах, це показує, що усунення шляху IL-4 шляхом інгібування JAK може бути застосовним для лікування в цьому випадку (Ozaki et al, (2005). The control of allergic conjunctivitis by suppression of cytokine signaling (SOCS)3 і SOCS5 in a murine model. *J Immunol*, 175:5489).

Надходить всі більш даних про критично важливу роль активності STAT3 в процесах, що приймають участь в онкогенезі, таких як порушення регуляції клітинного циклу, стимулювання неконтрольованого росту, індукування факторів виживання і пригнічення апоптозу (Siddiquee et al., (2008). STAT3 as a target for inducing apoptosis in solid and haematological tumors. *Cell Res.* 18: 254). Показано, що антагоністичний вплив на STAT3 за допомогою переважно негативних мутантів або антисмислових олігонуклеотидів стимулює апоптоз ракових клітин, пригнічує апоптоз і приводить до підвищувальної регуляції імункомпетентності хазяїна. Інгібування конститутивно активного STAT3 в пухлинах людини за допомогою інгібіторів JAK може бути застосовним для лікування цього захворювання. У зв'язку з цим показано, що використання інгібітору JAK тирфостину індукує апоптоз злоякісних клітин і пригнічує проліферацію клітин *in vitro* і *in vivo* (Meydan et al., (1996). Inhibition of acute lymphoblastic leukemia by a JAK-2 inhibitor. *Nature*, 379:645).

При злоякісних захворюваннях крові з порушенням регуляції шляхів JAK-STAT може бути сприятливим інгібування JAK. В недавніх дослідженнях провели порушення регуляції активності кінази JAK2 за допомогою транслокацій і мутацій хромосом в псевдокіназному домені (такі як мутація JAK2V617F) при різних мієлопроліферативних захворюваннях (Ihle and Gilliland, 2007), включаючи справжню поліцитемію, мієлофіброз і есенціальну тромбоцитемію. У зв'язку з цим різні інгібітори JAK, які активно впливають на JAK2, такі як TG-101209 (Pardanani et al., (2007). TG101209, a small molecular JAK2-selective inhibitor potently inhibits myeloproliferative disorder-associated JAK2V617F and MPLW515L/K mutations *Leukemia*. 21:1658–68), TG101348 (Wernig et al, (2008). Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera. *Cancer Cell*, 13: 311), CEP701, (Hexner et al, (2008). Lestaurtinib (CEP701) is a JAK2 inhibitor that suppresses JAK2/STAT5 signaling and the proliferation of primary erythroid cells from patients with myeloproliferative disorders. *Blood*, 111: 5663), CP-690,550 (Manshouri et al, (2008). The JAK kinase inhibitor CP-690,550 suppresses the growth of human polycythemia vera cells carrying the JAK2V617F mutation. *Cancer Sci*, 99:1265) і CYT387 (Pardanani et al., (2009). CYT387, a selective JAK1/JAK2 inhibitor: invitro assessment of kinase selectivity and preclinical studies using cell lines and primary cells from polycythemia vera patients. *Leukemia*, 23:1441) запропоновані для лікування мієлопроліферативних захворювань внаслідок їх антипроліферативного впливу на клітини, що містять мутацію JAK2V617F. Аналогічним чином, Т-клітинний лейкоз, викликаний трансформацією вірусу Т-клітинного лейкозу людини (HTLV-1), зв'язаний з конститутивною активацією JAK3 і STAT5 (Migone et al, (1995). Constitutively activated JAK-STAT pathway in T cells Transformed with HTLV-I. *Science*, 269: 79) і інгібітори JAK можуть бути застосовні для лікування у цьому випадку (Tomita et al, (2006). Inhibition of constitutively active JAK-STAT pathway suppresses cell growth of human T-cell leukemia virus type I-infected T cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *Retrovirology*, 3:22). Мутації, що активують JAK1, також були виявлені при гострому лімфобластному лейкозі дорослих Т-клітинної етіології (Flex et al, (2008). Somatically acquired JAK1 mutations in adult acute lymphoblastic leukemia. *J. Exp. Med.* 205:751-8), що указує на цю кіназу, як на мішень, для якої розробляються нові протилейкозні лікарські засоби.

Патологічні стани, при яких спрямований вплив на шлях JAK або модулювання кіназ JAK, зокрема кіназ JAK1, JAK2 і JAK3, представляється терапевтично корисним для лікування або попередження захворювань, включають: пухлинні захворювання (наприклад, лейкоз, лімфоми, солідні пухлини); відторгнення трансплантата, відторгнення трансплантата кісткового мозку (наприклад, реакція трансплантат проти хазяїна); аутоімунні захворювання (наприклад, діабет, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, запальна хвороба кишечника); запальні захворювання

дихальних шляхів (наприклад, астма, хронічне обструктивне захворювання легень), пов'язані з запаленням захворювання очей або алергічні захворювання очей (наприклад, сухий кератит, глаукома, увеїт, діабетична ретинопатія, алергічний кон'юнктивіт або вікова дегенерація жовтої плями) і запальні захворювання шкіри (наприклад, atopічний дерматит або псоріаз).

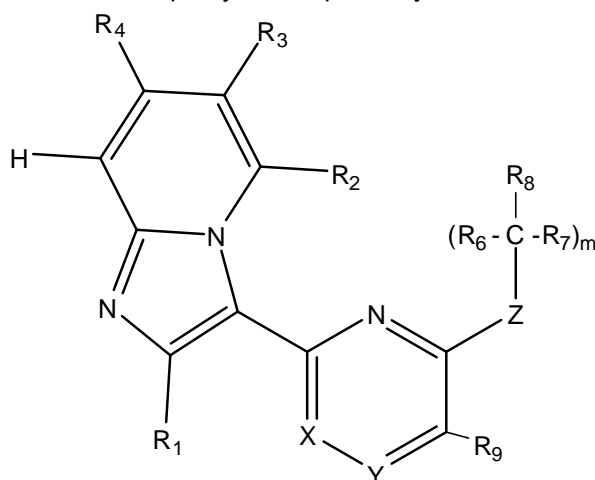
Внаслідок великої кількості патологічних станів, для яких, як передбачається, буде сприятливим лікування, що включає модулювання шляху JAK або кіназ JAK, ясно, що нові сполуки, які модулюють шляхи JAK, і застосування цих сполук повинне привести до значних терапевтичних переваг для широкого кола пацієнтів.

Даний винахід відноситься до нових імідазопіридинів, що призначені для застосування для лікування патологічних станів, при яких може бути терапевтично корисним спрямований вплив на шлях або інгібування кіназ JAK.

Сполуки, описані в даному винаході, одночасно є активними інгібіторами JAK1, JAK2 і JAK3, тобто інгібіторами множини JAK. Ця характеристика робить їх застосовними для лікування або попередження патологічних станів або захворювань, таких як мієлопроліферативні порушення (такі як справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія або мієлофіброз), лейкоз, лімфоми і солідні пухлини; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; або імунологічно обумовлені захворювання, такі як аутоімунні і запальні захворювання, включаючи ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальну хворобу кишечника (таку як виразковий коліт або хвороба Крона), пов'язані з запаленням захворювання очей або алергічні захворювання очей (такі як сухий кератит, увеїт, або алергічний кон'юнктивіт), алергічний риніт, астма, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), і запальні захворювання шкіри (такі як atopічний дерматит або псоріаз).

Відповідно до винаходу було встановлено, що деякі похідні імідазопіридину є новими і активними інгібіторами JAK і тому їх можна використовувати для лікування або попередження цих захворювань.

Таким чином, даний винахід відноситься до сполук, які являють собою похідні імідазопіридину формули (I) або їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або N-оксид, або стереоізомер, що призначені для застосування для лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні кіназ Janus (JAK):



формула (I)

у якій,

m дорівнює 0 або означає ціле число, що дорівнює від 1 до 3;

Z означає атом кисню або групу NR₅;

X і Y незалежно означають атом азоту або групу -CR₉, де принаймні один із X і Y означає атом азоту;

R₁, R₂, R₃, R₄ і R₉ всі незалежно означають атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₂-C₄-алкенільну групу, C₂-C₄-алкінільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₁₀-циклоалкільну групу, C₃-C₁₀-циклоалкенільну групу, (C₁-C₄-алкіл)(C₃-C₇)-циклоалкільну групу, моноциклічну або поліциклічну C₅-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, 5-14-членну гетероциклільну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, біциклічну групу, що містить моноциклічну C₅-C₉-арильну або гетероарильну групу, зв'язану безпосередньо з 5-9-членною

циклоалкільною або гетероциклільною групою, зазначена гетероарильна або гетероциклільна група містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, азабіциклоалкільну групу, що містить до 12 атомів вуглецю, або азабіциклоалкенільну групу, що містить до 12 атомів вуглецю, де алкенільні, алкінільні, галогеналкільні, гідроксіалкільні, циклоалкільні, циклоалкенільні, арильні, гетероарильні, гетероциклільні, біциклільні, азабіциклоалкільні і азабіциклоалкенільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із числа замісників Ra, і алкільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із числа Rb;

або R_1, R_2, R_3, R_4 і R_9 незалежно означають групу $-SR_{13}$, групу $-SOR_{13}$, групу $-S(O)_2R_{13}$, групу $-S(O)_2NR_{13}R_{14}$, групу $-NR_{13}S(O)_2R_{14}$, групу $NR_{13}S(O)_2NR_{14}$, групу $-OR_{13}$, групу $-C(O)OR_{13}$, групу $-O-C(O)R_{13}$, групу $C(O)-(CH_2)_nR_{13}$, групу $-NR_{13}R_{14}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{13}R_{14}$, групу $NR_{13}C(O)-(CH_2)_nR_{14}$ або групу $-NR_{13}C(O)-(CH_2)_n-NR_{14}R_{15}$, де кожне n дорівнює 0, 1 або 2; або у випадку, якщо містяться дві сусідні групи $-CR_9$, то ці дві сусідні групи $-CR_9$ і атоми вуглецю, з яким вони зв'язані, необов'язково утворюють C_5-C_{12} -арильну групу або 4-12-членну гетероарильну, циклоалкільну або гетероциклільну групу, зазначені гетероарильні і гетероциклільні групи містять принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, арильні, гетероарильні, циклоалкільні і гетероциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, лінійну або розгалужену C_1-C_6 -алкільну групу, моноциклічну або поліциклічну C_5-C_{14} -арильну групу, 5-14-членну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, або 5-14-членну гетероциклільну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, де алкільні, арильні, гетероарильні і гетероциклільні замісники є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1-C_6 -алкільну групу або C_1-C_4 -галогеналкільну групу;

R_5 означає атом водню, лінійну або розгалужену C_1-C_6 -алкільну групу, що необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає гідроксигрупу, ціаногрупу, C_1-C_4 -галогеналкільну групу, C_1-C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3-C_{10} -циклоалкільну групу, фенільну групу або 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N, або R_5 означає групу $S(O)_2R_{10}$, групу $-S(O)_2NR_{10}R_{11}$, групу $-C(O)OR_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_nR_{10}$ або групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$; R_6 і R_7 всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1-C_6 -алкільну групу, що необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає гідроксигрупу, ціаногрупу, C_1-C_4 -галогеналкільну групу, C_1-C_4 -гідроксіалкільну групу, C_1-C_4 -алкоксигрупу, C_1-C_4 -алкоксикарбонільну групу, C_3-C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу або 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N;

R_8 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1-C_6 -алкільну групу, C_2-C_4 -алкенільну групу, C_2-C_4 -алкінільну групу, C_1-C_4 -галогеналкільну групу, C_1-C_4 -гідроксіалкільну групу, $-(C_1-C_6\text{-алкіл})-(C_1-C_4\text{-алокси})$ групу, C_3-C_{10} -циклоалкільну групу, C_3-C_{10} -циклоалкенільну групу, моноциклічну або поліциклічну C_5-C_{14} -арильну групу, 5-14-членну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, 5-14-членну гетероциклільну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, C_3-C_7 -гетероциклоалкільну кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, біциклічну групу, що містить моноциклічну C_5-C_9 -арильну або гетероарильну групу, зв'язану безпосередньо з 5-9-членною циклоалкільною або гетероциклільною групою, зазначена гетероарильна або гетероциклільна група містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, азабіциклоалкільну групу, що містить до 12 атомів вуглецю, або азабіциклоалкенільну групу, що містить до 12 атомів вуглецю, де алкенільні, алкінільні, галогеналкільні, гідроксіалкільні, циклоалкільні, циклоалкенільні, арильні, гетероарильні, гетероциклільні, гетероциклоалкільні кетогрупи, біциклільні, азабіциклоалкільні і азабіциклоалкенільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає Ra, групи $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-CN$ або групи $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-C(O)NR'R''$, де R' і R'' є однаковими або різними і вибрані із групи, що включає атоми водню і лінійні або розгалужені C_1-C_4 -алкільні групи; і алкільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із числа Rb;

або R_8 означає групу $-SR_{13}$, групу $-SOR_{13}$, групу $-S(O)_2R_{13}$, групу $S(O)_2NR_{13}R_{14}$, групу $-NR_{13}S(O)_2R_{14}$, групу $-NR_{13}S(O)_2NR_{14}$, групу $-OR_{13}$, групу $-C(O)OR_{13}$, групу $-O-C(O)R_{13}$, групу $-C(O)-(CH_2)_nR_{13}$, групу $NR_{13}R_{14}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{13}R_{14}$, групу $-NR_{13}C(O)-(CH_2)_nR_{14}$ або групу $-NR_{13}C(O)-(CH_2)_n-NR_{14}R_{15}$, де n дорівнює 0, 1 або 2,

або R_8 разом з R_5 і атомом азоту, з яким зв'язаний R_5 , утворюють 4-10-членну насичену гетероциклільну групу, яка як гетероатоми містить 1 або 2 атома азоту і містить як замісники

лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, моноциклічну або поліциклічну C_5 - C_{14} -арильну групу, 5-14-членну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, 5-14-членну гетероциклічну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, групу $-SOR_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-R_{10}$ або

5 групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, де кожне n дорівнює 0, 1 або 2,

де алкільні, арильні, гетероарильні і гетероциклічні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу або C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, і де алкільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із

10 групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу або C_1 - C_4 -галогеналкільну групу; за умови, що, якщо m дорівнює 0, R_8 не означає групу $-SR_{13}$, групу $-SOR_{13}$, групу $-S(O)_2R_{13}$, групу $-S(O)_2NR_{13}R_{14}$, групу $NR_{13}S(O)_2R_{14}$, групу $-NR_{13}S(O)_2NR_{14}$, групу $-OR_{13}$, групу $-O-C(O)R_{13}$, групу $-NR_{13}R_{14}$, групу $-NR_{13}C(O)-(CH_2)_n-R_{14}$ або групу $-NR_{13}C(O)-(CH_2)_n-NR_{14}R_{15}$,

де

15 Ra означає атом галогену, ціаногрупу, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю ціаногруп, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкіл або C_3 - C_7 -циклоалкенільну групу, моноциклічну або поліциклічну C_5 - C_{14} -арильну групу, і ця арильна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає

20 атом галогену або ціаногрупу, 5-14-членну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, і ця гетероарильна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або ціаногрупу, 5-14-членну гетероциклічну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, групу $-SR_{10}$, групу $-SOR_{10}$, групу $-S(O)_2R_{10}$, групу $-S(O)_2NR_{10}R_{11}$, групу $NR_{10}S(O)_2R_{11}$, групу $-NR_{10}S(O)_2NR_{11}$, групу $-OR_{10}$, групу $-C(O)OR_{10}$, групу $-C(O)-CH_2-OR_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_pR_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_pO-R_{10}$, групу $-O-C(O)R_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-R_{10}$, групу $-NR_{10}R_{11}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, групу $-R_{10}C(O)-(CH_2)_n-NR_{11}R_{12}$, групу $-C(C_1-C_4\text{-алкіл})_2-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, групу $-NR_{10}C(O)-(CH_2)_n-R_{11}$ або групу $-NR_{10}C(O)-(CH_2)_n-NR_{11}R_{12}$, де кожне n дорівнює 0 або означає ціле число, що дорівнює від 1 до 5,

30 і де p означає ціле число, що дорівнює від 1 до 3;

Rb означає ціаногрупу, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкіл або C_3 - C_7 -циклоалкенільну групу, моноциклічну або поліциклічну C_5 - C_{14} -арильну групу, і ця арильна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або ціаногрупу, 5-14-членну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, і ця гетероарильна група є незаміщеною або містить

35 один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або ціаногрупу, 5-14-членну гетероциклічну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, групу $-SR_{10}$, групу $-SOR_{10}$, групу $-S(O)_2R_{10}$, групу $-S(O)_2NR_{10}R_{11}$, групу $NR_{10}S(O)_2R_{11}$, групу $-NR_{10}S(O)_2NR_{11}$, групу $-OR_{10}$, групу $-C(O)OR_{10}$, групу $-C(O)-CH_2-OR_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_pR_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_pO-R_{10}$, групу $-O-C(O)R_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-R_{10}$, групу $-NR_{10}R_{11}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, групу $-R_{10}C(O)-(CH_2)_n-NR_{11}R_{12}$, групу $-C(C_1-C_4\text{-алкіл})_2-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, групу $-NR_{10}C(O)-(CH_2)_n-R_{11}$ або групу $-NR_{10}C(O)-(CH_2)_n-NR_{11}R_{12}$, де кожне n дорівнює 0 або означає ціле число, що дорівнює від 1 до 5,

45 і де p означає ціле число, що дорівнює від 1 до 3;

R_{10} , R_{11} і R_{12} всі незалежно означають атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_6 -гідроксіалкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксикарбонільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, $-(C_1-C_4\text{-гідроксіалкіл})$ - (фенільну) групу, $-C(O)$ -(фенільну) групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що

50 містить 1, 2, 3 або 4 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-6-членну гетероциклічну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає атоми кисню і азоту, C_3 - C_7 -гетероциклоалкільну кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, біциклічну групу, що містить моноциклічну C_5 - C_6 -арильну або гетероарильну групу, зв'язану безпосередньо з 5-6-членною циклоалкільною або гетероциклічною групою, і ця гетероарильна або гетероциклічна група містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що

55 включає атоми кисню і азоту, галогеналкільні, гідроксіалкільні, алкоксикарбонільні, циклоалкільні, фенільні, гідроксіалкілфенільні, гетероарильні, гетероциклічні, гетероциклоалкільні кетогрупи і біциклічні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із числа замісників R_c, і алкільні групи є незаміщеними або

60 містять один або більшу кількість замісників, вибраних із числа замісників R_d;

Rc означає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, 5-6-членну гетероциклічну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, або C₃-C₇-гетероциклоалкільну кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, зазначена фенільна група є незаміщеною або заміщена одним або більшою кількістю атомів галогенів і зазначені гетероарильні, гетероциклічні і гетероциклоалкільні кетогрупи є незаміщеними або заміщені однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C₁-C₃-алкільних груп;

Rd означає ціаногрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, 5-6-членну гетероциклічну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, або C₃-C₇-гетероциклоалкільну кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, зазначена фенільна група є незаміщеною або заміщена одним або більшою кількістю атомів галогенів і зазначені гетероарильні, гетероциклічні і гетероциклоалкільні кетогрупи є незаміщеними або заміщені однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C₁-C₃-алкільних груп;

R₁₃, R₁₄, і R₁₅ всі незалежно означають атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, -(C₁-C₆-алкіл)-(C₁-C₄-алокси)групу, групу -(C₁-C₆-алкіл)-(5-7-членна гетероциклічна група, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N), C₁-C₄-алкоксикарбонільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, моноциклічну або поліциклічну C₅-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, або 5-14-членну гетероциклічну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, де галогеналкільні, гідроксіалкільні, алкоксикарбонільні, циклоалкільні, арильні, гетероарильні і гетероциклічні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із числа замісників Ra, і алкільні групи необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із числа Rb.

Даний винахід також відноситься до нових похідних імідазопіридину формули (I) або до їх фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або N-оксиду, або стереоізомеру, або дейтерованій похідній, де m, X, Y, Z і R₁-R₉ є такими, як визначено вище, за умови, що, якщо Y означає атом азоту, X означає групу -CR₉ і R₈ означає 5-6-членну гетероциклічну групу, що містить 1 атом азоту, й цей атом азоту не зв'язаний із фрагментом -Z-(CR₆R₇)_m-, зазначений атом азоту містить замісник, що не являє собою трет-бутоксикарбонільну групу або бензилоксикарбонільну групу.

Даний винахід також відноситься до способів синтезу і проміжних продуктів, які описані в даному винаході, та які застосовні для одержання зазначених сполук.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуки, пропоновані в даному винаході, і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

Патологічний стан або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні кіназ Janus (JAK), зокрема, вибрано із групи, що включає мієлопроліферативні порушення, лейкоз, лімфолейкози і солідні пухлини; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; імунологічно обумовлені захворювання і запальні захворювання, наприклад, мієлопроліферативні порушення, лейкоз, лімфолейкози і солідні пухлини; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу і імунологічно обумовлені захворювання. Більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальну хворобу кишечника, сухий кератит, увеїт, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, астму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), atopічний дерматит і псоріаз.

В одному об'єкті сполуки формули (I) можна використовувати для лікування мієлопроліферативних порушень, лейкозу, лімфолейкозів і солідних пухлин. В цьому об'єкті лікування звичайно проводять шляхом інгібування кіназ Janus у суб'єкта. В іншому об'єкті сполуки формули (I) можна використовувати для лікування відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; імунологічно обумовлених захворювань і запальних захворювань, наприклад, відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; і імунологічно обумовлених захворювань, наприклад, відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу.

Даний винахід також відноситься до похідної імідазопіридину формули (I), яка визначена в даному винаході, або до її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або N-оксиду, або стереоізомеру, або дейтерованої похідної, призначеної для застосування для інгібування кіназ Janus. Зокрема, даний винахід відноситься до похідної імідазопіридину формули (I), яка визначена в даному винаході, або до її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або N-

оксиду, або стереоізомеру, або дейтерованій похідній, призначеної для лікування патологічного стану або захворювання, описаного вище, коли лікування проводять шляхом інгібування кіназ Janus.

Даний винахід також відноситься до способу лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні кіназ Janus (JAK), краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає мієлопроліферативні порушення, лейкоз, лімфолейкози і солідні пухлини; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; імунологічно обумовлені захворювання і запальні захворювання, наприклад, мієлопроліферативні порушення, лейкоз, лімфолейкози і солідні пухлини; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; і імунологічно обумовлені захворювання, більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальну хворобу кишечника, сухий кератит, увеїт, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, астму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), atopічний дерматит і псоріаз; який включає введення сполук, визначених в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості або фармацевтичної композиції, що містить сполуку, визначену в даному винаході, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм суб'єкту, що потребує такого лікування. Зокрема, лікування проводять шляхом інгібування кіназ Janus у суб'єкта.

Даний винахід також відноситься до способу інгібування кіназ Janus у суб'єкта, що потребує його, який включає введення зазначеному суб'єкту сполуки, визначеної в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості, або фармацевтичної композиції, що містить сполуку, визначену в даному винаході, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм суб'єкту, що потребує такого лікування.

Даний винахід також відноситься до комбінованого продукту, що містить (i) сполуку, описану в даному винаході; і (ii) одну або більшу кількість додаткових активних речовин, для яких відомо, що вони застосовні для лікування мієлопроліферативних порушень (таких як справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія або мієлофіброз), лейкозу, лімфолейкозів і солідних пухлин; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; імунологічно обумовлених захворювань і запальних захворювань, наприклад, мієлопроліферативних порушень, лейкозу, лімфолейкозів і солідних пухлин; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; і імунологічно обумовлених захворювань, більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальну хворобу кишечника (таку як виразковий коліт або хвороба Крона), сухий кератит, увеїт, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, астму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), atopічний дерматит і псоріаз.

При використанні в даному винаході термін C_1 - C_6 -алкіл включає необов'язково заміщені лінійні або розгалужені радикали, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю, переважно від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади включають метильний, етильний, н-пропільний, ізопропільний, н-бутильний, втор-бутильний, трет-бутильний, н-пентильний, 1-метилбутильний, 2-метилбутильний, ізопентильний, 1-етилпропільний, 1,1-диметилпропільний, 1,2-диметилпропільний, н-гексильний, 1-етилбутильний, 2-етилбутил-1,1-диметилбутильний, 1,2-диметилбутильний, 1,3-диметилбутильний, 2,2-диметилбутильний, 2,3-диметилбутильний, 2-метилпентильний, 3-метилпентильний і ізогексильний радикали.

При використанні в даному винаході термін C_2 - C_4 -алкеніл включає необов'язково заміщені лінійні або розгалужені, моно- або поліненасичені радикали, що містять від 2 до 4 атомів вуглецю. Приклади включають вінільний, алільний, 1-пропенільний, ізопропінільний, 1-бутенільний, 2-бутенільний і 3-бутенільний радикали.

При використанні в даному винаході термін C_2 - C_4 -алкініл включає необов'язково заміщені лінійні або розгалужені, моно- або поліненасичені радикали, що містять від 2 до 4 атомів вуглецю. Приклади включають 1-пропінільний, 2-пропінільний, 1-бутинільний, 2-бутинільний і 3-бутинільний радикали.

Якщо зазначено, що алкільний, алкенільний або алкінільний радикали можуть бути необов'язково заміщеними, це означає, що включені лінійні або розгалужені алкільні, алкенільні або алкінільні радикали, визначені вище, які можуть бути незаміщеними або містити в будь-якому положенні один або більшу кількість замісників, наприклад, 1, 2 або 3 замісника. Якщо містяться 2 або більша кількість замісників, всі замісники можуть бути однаковими або різними.

Зазначена необов'язково заміщена алкенільна група звичайно є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними. Звичайно замісники алкенільної групи самі є незаміщеними. Кращими замісниками алкенільних груп є атоми галогенів і гідроксигруп і більш кращими є атоми галогенів.

Зазначена необов'язково заміщена алкінільна група звичайно є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними. Звичайно замісники алкінільної груп самі є незаміщеними. Кращими замісниками алкінільних груп є атоми галогенів і гідроксигруп і більш кращими є атоми галогенів

5 При використанні в даному винаході термін C_1-C_4 -галогеналкільна група означає алкільну групу, наприклад, C_1-C_4 - або C_1-C_2 -алкільну групу, яка зв'язана з одним або більшою кількістю, переважно 1, 2 або 3 атомами галогенів. Краще, якщо зазначена галогеналкільна група вибрана із групи, що включає $-CCl_3$ і CF_3 .

10 При використанні в даному винаході термін C_1-C_6 -гідроксіалкіл включає лінійні або розгалужені алкільні радикали, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю, переважно від 1 до 4 атомів вуглецю, один або більшу кількість із яких можуть бути заміщені одним або більшою кількістю, переважно 1 або 2, більш переважно 1 гідроксильним радикалом. Приклади таких радикалів включають гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл і гідроксибутил.

15 При використанні в даному винаході термін C_1-C_4 -алкоксигрупа (або алкілоксигрупа) включає необов'язково заміщені лінійні або розгалужені що містять оксигрупу радикали, кожний із яких включає алкільні фрагменти, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Алкоксигрупа звичайно є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними. Звичайно замісники алкоксигруп самі є незаміщеними. Кращі алкоксильні радикали включають метоксигрупу, етоксигрупу, н-пропоксигрупу, ізопропоксигрупу, н-бутоксигрупу, втор-бутоксигрупу, трет-бутоксигрупу, трифторметоксигрупу, дифторметоксигрупу, гідроксиметоксигрупу, 2-гідроксіетоксигрупу і 2-гідроксипропоксигрупу.

При використанні в даному винаході C_1-C_4 -алкоксикарбонільна група звичайно являє собою зазначену C_1-C_4 -алкоксигрупу, зв'язану з карбонільною групою.

25 При використанні в даному винаході термін C_3-C_{10} -циклоалкіл включає насичені моноциклічні або поліциклічні карбоциклічні радикали, що містять від 3 до 10 атомів вуглецю, переважно від 3 до 7 атомів вуглецю. C_3-C_{10} -Циклоалкільний радикал звичайно є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними. Якщо C_3-C_{10} -циклоалкільний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, замісники можуть бути однаковими або різними. Звичайно замісники C_3-C_{10} -циклоалкільної групи самі є незаміщеними. 30 Поліциклічні циклоалкільні радикали містять 2 або більшу кількість конденсованих циклоалкільних груп, переважно 2 циклоалкільні групи. Звичайно поліциклічні циклоалкільні радикали вибрані із групи, що включає декагідронафтильну (декалільну), біцикло[2.2.2]октильну, адамантильну, камфільну або борнільну групи.

35 Приклади моноциклічних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл і циклодецил.

При використанні в даному винаході термін C_3-C_{10} -циклоалкеніл включає частково ненасичені карбоциклічні радикали, що містять від 3 до 10 атомів вуглецю, переважно від 3 до 7 атомів вуглецю. C_3-C_{10} -Циклоалкенільний радикал звичайно є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними. Якщо C_3-C_{10} -циклоалкенільний радикал 40 містить 2 або більшу кількість замісників, замісники можуть бути однаковими або різними. Звичайно замісники циклоалкенільної груп самі є незаміщеними.

Приклади включають циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл, циклононеніл і циклодеценіл.

45 При використанні в даному винаході термін C_5-C_{14} -арильний радикал включає звичайно C_5-C_{14} -, переважно C_6-C_{14} -, більш переважно C_6-C_{10} -моноциклічний або поліциклічний арильний радикал, такий як феніл, нафтил, антраніл і фенантрин. Феніл є кращим. Зазначений необов'язково заміщений C_5-C_{14} -арильний радикал звичайно є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними. Якщо C_5-C_{10} -арильний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, замісники можуть бути однаковими або різними. Якщо 50 не зазначено інше, замісники C_5-C_{14} -арильної груп звичайно самі є незаміщеними.

При використанні в даному винаході термін 5-14-членний гетероарильний радикал звичайно включає 5-14-членну кільцеву систему, переважно 5-10-членну кільцеву систему, більш переважно 5-6-членну кільцеву систему, що містить принаймні одне гетероароматичне кільце і містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N. 5-14-Членний гетероарильний радикал може являти собою одне кільце або 2 або більшу кількість 55 конденсованих кілець де принаймні одне кільце містить гетероатом.

Зазначений необов'язково заміщений 5-14-членний гетероарильний радикал звичайно є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними. Якщо 5-14-членний гетероарильний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, то замісники 60 можуть бути однаковими або різними. Якщо не зазначено інше, замісники 5-14-членного

гетероарильного радикала звичайно самі є незаміщеними.

Приклади включають піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, фурил, бензофураніл, оксадіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, бензоксазоліл, імідазоліл, бензимидазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, тієніл, піроліл, піридиніл, бензотіазоліл, індоліл, індазоліл, пуриніл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, нафтирідиніл, хіноксалініл, хіназолініл, хінолізиніл, цинолініл, триазоліл, індолізиніл, індолініл, ізоіндолініл, ізоіндоліл, імідазолідиніл, птеридиніл, тіантренил, піразоліл, 2H-піразоло[3,4-d]піримідиніл, 1H-піразоло[3,4-d]піримідиніл, тієно[2,3-d]піримідиніл і різні піролопіридинільні радикали.

При використанні в даному винаході термін 5-14-членний гетероциклічний радикал звичайно включає неароматичну насичену або ненасичену C_5 - C_{14} -карбоциклічну кільцеву систему, переважно C_5 - C_{10} -карбоциклічну кільцеву систему, більш переважно C_5 - C_6 -карбоциклічну кільцеву систему, у якій один або більша кількість, наприклад, 1, 2, 3 або 4 із атомів вуглецю переважно 1 або 2 із атомів вуглецю замінені гетероатомом, вибраним із групи, що включає N, O і S. Гетероциклічний радикал може являти собою одне кільце або 2 або більшу кількість конденсованих кілець, де принаймні одне кільце містить гетероатом. Якщо 5-14-членний гетероциклічний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, замісники можуть бути однаковими або різними.

Зазначений необов'язково заміщений 5-14-членний гетероциклічний радикал звичайно є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними. Звичайно замісники 5-14-членний гетероциклічного радикала самі є незаміщеними.

Приклади 5-14-членних гетероциклічних радикалів включають піперидил, піролідил, піролініл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піроліл, піразолініл, піразолідиніл, хінуклідиніл, триазоліл, піразоліл, тетразоліл, імідазолідиніл, імідазоліл, оксираніл, 4,5-дигідрооксазоліл, 2-бензофуран-1(3H)-он, 1,3-діоксол-2-он і 3-аза-тетрагідрофураніл.

Якщо 5-14-членний гетероциклічний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, замісники можуть бути однаковими або різними.

При використанні в даному винаході термін 6-членна насичена гетероциклічна група, що містить атом N, являє собою C_6 -насичену карбоциклічну кільцеву систему, у якій один із атомів вуглецю замінений атомом N і необов'язково у якій 1, 2 або 3, переважно 1 або 2 інших атомів вуглецю замінені на гетероатом, вибраний із групи, що включає N і O.

Зазначена 6-членна насичена що містить атом N гетероциклічна група звичайно є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними. Звичайно замісники 6-членної насиченої гетероциклічної групи, що містить атом N, самі є незаміщеними, якщо не зазначено інше.

Приклади 6-членної насиченої гетероциклічної групи, що містить атом N, включають піперидил і піперазиніл.

При використанні в даному винаході термін C_3 - C_7 -гетероциклоалкільна кетогрупа звичайно включає неароматичну насичену або ненасичену C_3 - C_7 -карбоциклічну кільцеву систему, у якій один із атомів вуглецю замінений групою $C=O$ і 1, 2 або 3, переважно 1 або 2, більш переважно 1 інший атом вуглецю переважно замінені атомом N. Приклади включають піридонову і піролідонову групи.

При використанні в даному винаході термін азабіциклоалкільна група, що містить до 12 атомів вуглецю, означає конденсовану кільцеву систему, що містить циклоалкільну групу і гетероциклічну групу, що містить атом N, визначену в даному винаході.

При використанні в даному винаході термін азабіциклоалкенільна група, що містить до 12 атомів вуглецю, включає азабіциклоалкільну групу, визначену в даному винаході, що містить принаймні один кратний вуглець-вуглецевий зв'язок.

При використанні в даному винаході біциклічна група, що містить моноциклічну C_5 - C_9 -арильну або гетероарильну групу, зв'язану безпосередньо з 5-9-членною циклоалкільною або гетероциклічною групою, звичайно означає групи, в яких моноциклічна C_5 - C_9 -арильна або гетероарильна група зв'язана з 5-9-членною циклоалкільною або гетероциклічною групою одинарним зв'язком. Приклади включають тетрагідрохінолінільні групи, тетрагідроізохінолінільні групи і хроманільні групи.

При використанні в даному винаході деякі із атомів, радикалів, фрагментів, ланцюгів і циклів, що містяться в загальних структурах, пропонованих в даному винаході, є "необов'язково заміщеними". Це означає, що ці атоми, радикали, фрагменти, ланцюги і цикли можуть бути незаміщеними або заміщеними в будь-якому положенні одним або більшою кількістю, наприклад, 1, 2, 3 або 4 замісниками, так що атоми водню, зв'язані з незаміщеними атомами, радикалами, фрагментами, ланцюгами або циклами, замінені хімічно прийнятними атомами, радикалами, фрагментами, ланцюгами і циклами. Якщо міститься 2 або більша кількість

замісників, то всі замісники можуть бути однаковими або різними. Замісники звичайно самі є незаміщеними.

Звичайно якщо циклічний радикал містить місток із алкіленового або алкілендіоксильного радикала, то містковий алкіленовий радикал зв'язаний з кільцем за допомогою несусідніх атомів.

При використанні в даному винаході термін атом галогену включає атоми хлору, фтору, бром і йоду. Атомом галогену звичайно є атом фтору, хлору або бром, найбільш переважно хлору або фтору. Термін галоген при використанні як префікс має такі ж значення.

При використанні в даному винаході термін фармацевтично прийнятна сіль включає солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою. Фармацевтично прийнятні кислоти включають і неорганічні кислоти, наприклад, хлористоводневу, сірчану, фосфорну, дифосфорну, бромистоводневу, йодистоводневу і азотну кислоту, і органічні кислоти, наприклад, лимонну, фумарову, малеїнову, яблучну, мигдальну, аскорбінову, щавлеву, бурштинову, винну, бензойну, оцтову, метансульфонову, етансульфонову, бензолсульфонову або п-толуолсульфонову кислоту. Фармацевтично прийнятні основи включають гідроксиди лужного металу (наприклад, натрію або калію) і лужноземельного металу (наприклад, кальцію або магнію) і органічні основи, наприклад, алкіламіни, арилалкіламіни і гетероцикламіни.

Іншими кращими солями, пропонованими в даному винаході, є четвертинні амонієві сполуки, в яких еквівалент аніону (X-) зв'язаний з позитивним зарядом атому N. X- може бути аніоном різних неорганічних кислот, таким як, наприклад, хлорид, бромід, йодид, сульфат, нітрат, фосфат, або аніоном органічної кислоти, таким як, наприклад, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, трифторацетат, метансульфонат і п-толуолсульфонат. X- переважно є аніоном, вибраним із групи, що включає хлорид, бромід, йодид, сульфат, нітрат, ацетат, малеат, оксалат, сукцинат або трифторацетат. Більш краще, якщо X- означає хлорид, бромід, трифторацетат або метансульфонат.

При використанні в даному винаході N-оксид утворюється із основних третинних аміних або імінних груп, що містяться в молекулі, за допомогою звичайного окисного реагенту.

Звичайно в сполуці формули (I):

R₁, R₂, R₃, R₄ і R₉ всі незалежно означають атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алکیلну групу, C₂-C₄-алкенільну групу, C₂-C₄-алкінільну групу, C₁-C₄-галогеналکیلну групу, C₁-C₄-гідроксіалکیلну групу, C₃-C₁₀-циклоалکیلну групу, C₃-C₁₀-циклоалкенільну групу, моноциклічну або поліциклічну C₅-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, 5-14-членну гетероциклільну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, біциклічну групу, що містить моноциклічну C₅-C₉-арильну або гетероарильну групу, зв'язану безпосередньо з 5-9-членною циклоалکیلною або гетероциклільною групою, зазначена гетероарильна або гетероциклільна група містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, азабіциклоалکیلну групу, що містить до 12 атомів вуглецю, або азабіциклоалкенільну групу, що містить до 12 атомів вуглецю, де алкенільні, алкінільні, галогеналکیلні, гідроксіалکیلні, циклоалکیلні, циклоалкенільні, арильні, гетероарильні, гетероциклільні, біциклільні, азабіциклоалکیلні і азабіциклоалкенільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із числа замісників Ra, і алکیلні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із числа Rb;

або R₁, R₂, R₃, R₄ і R₉ незалежно означають групу -SR₁₃, групу -SOR₁₃, групу -S(O)₂R₁₃, групу -S(O)₂NR₁₃R₁₄, групу -NR₁₃S(O)₂R₁₄, групу NR₁₃S(O)₂NR₁₄, групу -OR₁₃, групу -C(O)OR₁₃, групу -O-C(O)R₁₃, групу C(O)-(CH₂)_n-R₁₃, групу -NR₁₃R₁₄, групу -C(O)-(CH₂)_n-NR₁₃R₁₄, групу NR₁₃C(O)-(CH₂)_n-R₁₄ або групу -NR₁₃C(O)-(CH₂)_n-NR₁₄R₁₅, де кожне n дорівнює 0, 1 або 2;

або у випадку, якщо містяться дві сусідні групи -CR₉, то ці дві сусідні групи -CR₉ і атоми вуглецю, з яким вони зв'язані, необов'язково утворюють C₅-C₁₂-арильну групу або 4-12-членну гетероарильну, циклоалکیلну або гетероциклільну групу, зазначені гетероарильні і гетероциклільні групи містять принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, арильні, гетероарильні, циклоалکیلні і гетероциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алکیلну групу, моноциклічну або поліциклічну C₅-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, або 5-14-членну гетероциклільну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, де алکیلні, арильні, гетероарильні і гетероциклільні замісники є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену

C₁-C₆-алкільну групу або C₁-C₄-галогеналкільну групу;

R₅ означає атом водню, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, що необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає гідроксигрупу, ціаногрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₁₀-циклоалкільну групу, фенільну групу або 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N, або R₅ означає групу S(O)₂R₁₀, групу -S(O)₂NR₁₀R₁₁, групу -C(O)OR₁₀, групу -C(O)-(CH₂)_n-R₁₀ або групу -C(O)-(CH₂)_n-NR₁₀R₁₁;

R₆ і R₇ всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, що необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає гідроксигрупу, ціаногрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₁-C₄-алкоксикарбонільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, фенільну групу або 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N;

R₈ означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₂-C₄-алкенільну групу, C₂-C₄-алкінільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₁₀-циклоалкільну групу, C₃-C₁₀-циклоалкенільну групу, моноциклічну або поліциклічну C₅-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, 5-14-членну гетероциклільну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, біциклічну групу, що містить моноциклічну C₅-C₉-арильну або гетероарильну групу, зв'язану безпосередньо з 5-9-членною циклоалкільною або гетероциклільною групою, зазначена гетероарильна або гетероциклільна група містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, азабіциклоалкільну групу, що містить до 12 атомів вуглецю, або азабіциклоалкенільну групу, що містить до 12 атомів вуглецю, де алкенільні, алкінільні, галогеналкільні, гідроксіалкільні, циклоалкільні, циклоалкенільні, арильні, гетероарильні, гетероциклільні, біциклільні, азабіциклоалкільні і азабіциклоалкенільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає Ra, групи -(C₁-C₄-алкіл)-CN або групи -(C₁-C₄-алкіл)-C(O)NR'R'', де R' і R'' є однаковими або різними і вибрані із групи, що включає атоми водню і лінійні або розгалужені C₁-C₄-алкільні групи; і алкільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із числа Rb;

або R₈ означає групу -SR₁₃, групу -SOR₁₃, групу -S(O)₂R₁₃, групу S(O)₂NR₁₃R₁₄, групу -NR₁₃S(O)₂R₁₄, групу -NR₁₃S(O)₂NR₁₄, групу -OR₁₃, групу -C(O)OR₁₃, групу -O-C(O)R₁₃, групу -C(O)-(CH₂)_n-R₁₃, групу NR₁₃R₁₄, групу -C(O)-(CH₂)_n-NR₁₃R₁₄, групу -NR₁₃C(O)-(CH₂)_n-R₁₄ або групу -NR₁₃C(O)-(CH₂)_n-NR₁₄R₁₅, де n дорівнює 0, 1 або 2,

або R₈ разом з R₅ і атомом азоту, з яким зв'язаний R₅, утворюють 4-10-членну насичену гетероциклільну групу, яка як гетероатоми містить 1 або 2 атома азоту і містить як замісники лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, моноциклічну або поліциклічну C₅-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, 5-14-членну гетероциклільну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, групу -SOR₁₀, групу -C(O)-(CH₂)_n-R₁₀ або групу -C(O)-(CH₂)_n-NR₁₀R₁₁, де кожне n дорівнює 0, 1 або 2,

де алкільні, арильні, гетероарильні і гетероциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу або C₁-C₄-галогеналкільну групу, і де алкільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу або C₁-C₄-галогеналкільну групу;

за умови, що, якщо m дорівнює 0, R₈ не означає групу -SR₁₃, групу -SOR₁₃, групу -S(O)₂R₁₃, групу -S(O)₂NR₁₃R₁₄, групу -NR₁₃S(O)₂R₁₄, групу NR₁₃S(O)₂NR₁₄, групу -OR₁₃, групу -O-C(O)R₁₃, групу -NR₁₃R₁₄, групу NR₁₃C(O)-(CH₂)_n-R₁₄ або групу -NR₁₃C(O)-(CH₂)_n-NR₁₄R₁₅,

де Ra означає атом галогену, ціаногрупу, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₇-циклоалкіл або C₃-C₇-циклоалкенільну групу, моноциклічну або поліциклічну C₅-C₁₄-арильну групу, і ця арильна група є незаміщеною або заміщена одним або більшою кількістю атомів галогену, 5-14-членну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, 5-14-членну гетероциклільну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, групу -SR₁₀, групу -SOR₁₀, групу -S(O)₂R₁₀, групу -S(O)₂NR₁₀R₁₁, групу NR₁₀S(O)₂R₁₁, групу -NR₁₀S(O)₂NR₁₁, групу -OR₁₀, групу -C(O)OR₁₀, групу -O-C(O)R₁₀, групу -C(O)-(CH₂)_n-R₁₀, групу -NR₁₀R₁₁, групу -C(O)-(CH₂)_n-NR₁₀R₁₁, групу -NR₁₀C(O)-(CH₂)_n-R₁₁ або групу -NR₁₀C(O)-(CH₂)_n-NR₁₁R₁₂, де кожне n дорівнює 0, 1 або 2;

Rb означає ціаногрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₇-

циклоалкіл або C_3 - C_7 -циклоалкенільну групу, моноциклічну або поліциклічну C_5 - C_{14} -арильну групу, і ця арильна група є незаміщеною або заміщена одним або більшою кількістю атомів галогену, 5-14-членну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, 5-14-членну гетероциклічну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, групу $-SR_{10}$, групу $-SOR_{10}$, групу $-S(O)_2R_{10}$, групу $-S(O)_2NR_{10}R_{11}$, групу $NR_{10}S(O)_2R_{11}$, групу $-NR_{10}S(O)_2NR_{11}$, групу $-OR_{10}$, групу $-C(O)OR_{10}$, групу $-O-C(O)R_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-R_{10}$, групу $-NR_{10}R_{11}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, групу $-NR_{10}C(O)-(CH_2)_n-R_{11}$ або групу $-NR_{10}C(O)-(CH_2)_n-NR_{11}R_{12}$, де n дорівнює 0, 1 або 2;

R_{10} , R_{11} і R_{12} всі незалежно означають атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксикарбонільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-6-членну гетероциклічну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, біциклічну групу, що містить моноциклічну C_5 - C_6 -арильну або гетероарильну групу, зв'язану безпосередньо з 5-6-членною циклоалкільною або гетероциклічною групою, і ця гетероарильна або гетероциклічна група містить 1, 2 або 3 атома азоту, галогеналкільна, гідроксіалкільна, алкоксикарбонільна, циклоалкільна, фенільна, гетероарильна, гетероциклічна і біциклічна група є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із числа замісників R_c, і алкільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із числа замісників R_d;

R_c означає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, 5-6-членну гетероциклічну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, або C_3 - C_7 -гетероциклоалкільну кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, зазначена фенільна група є незаміщеною або заміщена одним або більшою кількістю атомів галогенів і зазначені гетероарильні, гетероциклічні і гетероциклоалкільні кетогрупи є незаміщеними або заміщені однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C_1 - C_3 -алкільних груп;

R_d означає ціаногрупу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, 5-6-членну гетероциклічну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, або C_3 - C_7 -гетероциклоалкільну кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, зазначена фенільна група є незаміщеною або заміщена одним або більшою кількістю атомів галогенів і зазначені гетероарильні, гетероциклічні і гетероциклоалкільні кетогрупи є незаміщеними або заміщені однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C_1 - C_3 -алкільних груп;

R_{13} , R_{14} , і R_{15} всі незалежно означають атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксикарбонільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, моноциклічну або поліциклічну C_5 - C_{14} -арильну групу, 5-14-членну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, або 5-14-членну гетероциклічну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, де галогеналкільні, гідроксіалкільні, алкоксикарбонільні, циклоалкільні, арильні, гетероарильні і гетероциклічні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із числа замісників R_a, і алкільні групи необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із числа R_b.

В одному варіанті здійснення в сполучі формули (I):

R_1 , R_2 і R_4 є однаковими або різними і кожний означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу або C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу;

R_3 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_{10} -циклоалкільну групу, 5-10-членну гетероциклічну групу, C_6 - C_{10} -арильну групу, 5-10-членну гетероарильну групу, групу $-C(O)OR'$ або групу $-C(O)NR''R'''$, і ці циклоалкільні, гетероциклічні, арильні і гетероарильні групи є незаміщеними або містять наступні замісники: один або більшу кількість атомів галогену або лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, гідроксигрупу, ціаногрупу або C_1 - C_4 -алкоксигрупу; де R', R'' і R''' є однаковими або різними і кожний означає атом водню, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу або C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу;

R_5 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену

С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу, С₁-С₄-гідроксіалкільну групу або -(С₁-С₄-алкіл)-(С₃-С₇-циклоалкільну) групу або R₅ разом з R₈ і атомом азоту, з яким зв'язаний R₅, утворюють 5-9-членну насичену гетероциклільну групу, яка як гетероатоми містить 1 або 2 атома азоту і це гетероциклільне кільце є незамещеним або містить наступні замісники: 5- або 6-членну гетероарильну групу, що містить 1 або 2 атома азоту, групу C(O)-(CH₂)_n-R' або групу -C(O)-(CH₂)_n-NR''R''', де n дорівнює 0, 1 або 2, R' означає атом водню, лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу, С₁-С₄-гідроксіалкільну групу або ціаногрупу і R'' і R''' є однаковими або різними і кожний означає атом водню, лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу або С₁-С₄-гідроксіалкільну групу;

R₆ і R₇ є однаковими або різними і кожний означає атом водню, лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу, С₁-С₄-гідроксіалкільну групу або -(С₁-С₄-алкіл)-Het-(С₁-С₄-алкільну) групу;

R₉ означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-алкоксигрупу, С₁-С₄-галогеналкільну групу, С₁-С₄-гідроксіалкільну групу, С₃-С₇-циклоалкільну групу, 5-10-членну гетероциклільну групу або 5-10-членну гетероарильну групу, і ці гетероциклільні і гетероарильні групи є незамещеними або містять один або більшу кількість наступних замісників: атоми галогену або лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, ціаногрупу, гідроксигрупу, карбоксигрупу або С₁-С₄-алкоксигрупу, або R₉ означає -Het-R'', Y'-R''' або групу -C(O)-Het-R'', або у випадку, якщо містяться дві сусідні групи -CR₉, то ці дві сусідні групи -CR₉ і атоми вуглецю, з яким вони зв'язані, необов'язково утворюють С₆-С₁₀-арильну групу, яка є незамещеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, гідроксигрупу або С₁-С₄-алкоксигрупу;

R₈ разом з R₅ і атомом азоту, з яким зв'язаний R₅, утворюють зазначене 5-9-членне гетероциклільне кільце, або R₈ означає атом водню, лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу, С₁-С₄-гідроксіалкільну групу, С₃-С₁₀-циклоалкільну групу, 5-10-членну гетероциклільну групу, 4-10-членне гетероциклільне кільце, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, і це кільце заміщене однією, двома або трьома оксогрупами, С₆-С₁₀-арильну групу, 5-10-членну гетероарильну групу, -L-Het-R'', -L-A, -A-SO₂-R', -A-SO-R'', -A-A', -A-L-C(O)NR'R'', -A-L-CN, -A-C(O)-Het'-L-CN, -A-C(O)-NR'R'', -A-C(O)_Z-A'', -A-C(O)-R'', -A-CO₂-R', -A-C(O)_Z-L-A'', -A-C(O)_Z-L-CN, -A-C(O)-A'-A'', -A-C(O)-L-R'', -A-C(O)-L-CN, -A-Het-L-CN, -A-C(O)-L-Het-A'', -A-C(O)-L-Het-L-A'', -A-C(O)-L-Het-L-R'', A-C(O)-L-Het-C(O)-A'' або групу -A-C(O)_Z-L-Het-R', де z дорівнює 1 або 2, R' і R'' є однаковими або різними і кожний означає атом водню, С₁-С₄-галогеналкільну групу, С₁-С₄-гідроксіалкільну групу або лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, і ця алкільна група є незамещеною або заміщена С₁-С₂-алкоксигрупою або 5- або 6-членною гетероциклільною групою, і R''' означає лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу або С₁-С₄-гідроксіалкільну групу, гетероциклільні і гетероарильні групи необов'язково сконденсовані з фенільною групою, і де циклоалкільні, гетероциклільні, арильні і гетероарильні групи є незамещеними або містять наступні замісники: один або більшу кількість атомів галогенів, гідроксигрупу, ціаногрупу, С₁-С₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкільну групу, і ця алкільна група є незамещеною або заміщена ціаногрупою, і де

L означає лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкіленову групу, яка є незамещеною або заміщена однією або двома гідроксигрупами,

Het означає O або NR і Het' означає NR, де R означає атом водню, лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу або С₁-С₄-гідроксіалкільну групу,

Y'' означає -C(O)-, SO або SO₂,

A, A', A'' і A''' є однаковими або різними і кожний означає С₃-С₁₀-циклоалкільну групу, 5-10-членну гетероциклільну групу, 4-10-членне гетероциклільне кільце, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, і це кільце заміщене однією, двома або трьома оксогрупами, С₆-С₁₀-арильну групу, 5-10-членну гетероарильну групу або біциклільну групу, що містить моноциклільну С₅-С₆-арильну або гетероарильну групу, безпосередньо зв'язану з 5-6-членною циклоалкільною або гетероциклільною групою, циклоалкільні, гетероциклільні, арильні, гетероарильні і біциклільні групи є незамещеними або заміщені одним або більшою кількістю атомів галогенів, гідроксигруп, лінійних або розгалужених С₁-С₄-алкільних груп, С₁-С₄-галогеналкільних груп, С₁-С₄-гідроксіалкільних груп або С₁-С₄-алкоксигруп.

Звичайно в цьому варіанті здійснення в сполучі формули (I):

R₁, R₂ і R₄ є однаковими або різними і кожний означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу або С₁-С₄-гідроксіалкільну групу;

R₃ означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену

С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу, С₁-С₄-гідроксіалкільну групу, С₃-С₁₀-циклоалкільну групу, 5-10-членну гетероциклільну групу, С₆-С₁₀-арильну групу, 5-10-членну гетероарильну групу, групу -C(O)OR' або групу -C(O)NR''R''', і ці циклоалкільні, гетероциклільні, арильні і гетероарильні групи є незаміщеними або містять наступні замісники: один або більшу

5 кількість атомів галогену або лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, гідроксигрупу, ціаногрупу або С₁-С₄-алкоксигрупу; де R', R'' і R''' є однаковими або різними і кожний означає атом водню, лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу або С₁-С₄-гідроксіалкільну групу;

10 R₅ означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу, С₁-С₄-гідроксіалкільну групу або -(С₁-С₄-алкіл)-(С₃-С₇-циклоалкільну) групу або R₅ разом з R₈ і атомом азоту, з яким зв'язаний R₅, утворюють 5-9-членну насичену гетероциклільну групу, яка як гетероатоми містить 1 або 2 атома азоту і це гетероциклільне кільце є незамещеним або містить наступні замісники: групу -C(O)-(CH₂)_n-R' або групу -C(O)-(CH₂)_n-NR''R''', де n дорівнює 0, 1 або 2, R' означає атом водню,

15 лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу, С₁-С₄-гідроксіалкільну групу або ціаногрупу і R'' і R''' є однаковими або різними і кожний означає атом водню, лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу або С₁-С₄-гідроксіалкільну групу;

20 R₆ і R₇ є однаковими або різними і кожний означає атом водню, лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, або С₁-С₄-галогеналкільну групу або С₁-С₄-гідроксіалкільну групу;

R₉ означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу, С₁-С₄-гідроксіалкільну групу, 5-10-членну гетероциклільну групу або 5-10-членну гетероарильну групу, і ці гетероциклільні і гетероарильні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість наступних замісників: атоми

25 галогену або лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, ціаногрупу, гідроксигрупу або С₁-С₄-алкоксигрупу, або у випадку, якщо містяться дві сусідні групи -CR₉, то ці дві сусідні групи -CR₉ і атоми вуглецю, з яким вони зв'язані, необов'язково утворюють С₆-С₁₀-арильну групу, яка є незамещеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, гідроксигрупу або С₁-С₄-алкоксигрупу;

30 R₈ разом з R₅ і атомом азоту, з яким зв'язаний R₅, утворюють зазначене 5-9-членне гетероциклільне кільце, або R₈ означає атом водню, лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу, С₁-С₄-гідроксіалкільну групу, С₃-С₁₀-циклоалкільну групу, 5-10-членну гетероциклільну групу, С₆-С₁₀-арильну групу, 5-10-членну гетероарильну групу, -L-Het-R''', -L-A, -A-SO₂-R', -A-SO-R''', -A-A', -A-L-C(O)NR'R'', -A-L-CN, -A-C(O)-Het'-L-CN, -A-C(O)-NR'R'', -A-C(O)₂-A'', -A-C(O)-R''', -A-CO₂-R', -A-C(O)₂-L-A'', -A-C(O)₂-L-CN або групу -A-C(O)₂-L-Het-R'', де z дорівнює 1 або 2, R' і R'' є однаковими або різними і кожний означає атом водню або лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу або С₁-С₄-гідроксіалкільну групу, і R''' означає лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу або С₁-С₄-гідроксіалкільну групу, гетероциклільні і гетероарильні групи необов'язково сконденсовані з фенільною групою, і де циклоалкільні, гетероциклільні, арильні і гетероарильні групи є незаміщеними або містять наступні замісники: один або більшу кількість атомів галогенів, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкільну групу, або С₁-С₄-алкоксигрупу, і де

45 L означає лінійну або розгалужену С₁-С₆-алкіленову групу;

Het означає O або NR і Het' означає NR, де R означає атом водню, лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу або С₁-С₄-гідроксіалкільну групу;

50 A, A', A'' і A''' є однаковими або різними і кожний означає С₃-С₁₀-циклоалкільну групу, 5-10-членну гетероциклільну групу, С₆-С₁₀-арильну групу, або 5-10-членну гетероарильну групу, циклоалкільні, гетероциклільні, арильні і гетероарильні групи є незаміщеними або заміщені одним або більшою кількістю атомів галогенів, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкільну групу або С₁-С₄-алкоксигрупу.

Звичайно R₁, R₂ і R₄ є однаковими або різними і кожний означає атом водню, атом галогену або гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкільну групу. Краще, якщо R₁, R₂ і R₄ є

55 однаковими і кожний означає атом водню.
Звичайно R₃ означає атом водню, атом галогену або гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкільну, С₃-С₆-циклоалкільну, феніл, 5-6-членну гетероарильну, C(O)OR' або групу C(O)NR''R''', і ці циклоалкільні, фенільні і гетероарильні групи є незаміщеними або містять наступні замісники: 1, 2 або 3 атома галогену або лінійну або розгалужену С₁-С₂-алкільну, гідроксигрупу, ціаногрупу або С₁-С₂-алкоксигрупу, де R', R'' і R''' є однаковими або

різними і кожний означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_2 -алкільну групу. Краще, якщо R_3 означає атом водню, атом галогену або ціаногрупу, C_3 - C_4 -циклоалкільну, фенільну, піридиліну, піразоліліну групу або групу $C(O)OR'$, і ці циклоалкільні, фенільні, піридиліні і піразоліліні групи є незаміщеними або заміщені 1 або 2 атомами галогену, де R' означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_2 -алкільну групу.

Звичайно R_5 означає атом водню, атом галогену або гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну або $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-(C_3-C_6\text{-циклоалкільну})$ групу або R_5 разом з R_8 і атомом азоту, з яким зв'язаний R_5 , утворюють 5-7-членну насичену гетероциклільну групу, яка як гетероатоми містить 1 або 2 атома азоту і це гетероциклільне кільце є незамещеним або містить наступні замісники: $-C(O)-(CH_2)_n-R'$, $-C(O)-(CH_2)_n-NR''R'''$ або 5- або 6-членну гетероарильну групу, де n дорівнює 0 або 1, R' означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу або ціаногрупу і R'' і R''' є однаковими або різними і кожний означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу. Частіше R_5 означає атом водню, атом галогену або гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу або $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-(C_3-C_6\text{-циклоалкільну})$ групу або R_5 разом з R_8 і атомом азоту, з яким зв'язаний R_5 , утворюють 5-7-членну насичену гетероциклільну групу, яка як гетероатоми містить 1 або 2 атома азоту і це гетероциклільне кільце є незамещеним або містить наступні замісники: $-C(O)-(CH_2)_n-R'$ або $-C(O)-(CH_2)_n-NR''R'''$, де n дорівнює 0 або 1, R' означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу або ціаногрупу і R'' і R''' є однаковими або різними і кожний означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу.

Краще, якщо R_5 означає атом водню, або гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_2 -алкільну або $-(C_1-C_2\text{-алкіл})-(C_3-C_4\text{-циклоалкільну})$ групу або R_5 разом з R_8 і атомом азоту, з яким зв'язаний R_5 , утворюють 7-членне гетероциклільне кільце, яке містить як гетероатомів 1 або 2 атома азоту, і це гетероциклільне кільце є незамещеним або заміщене групою $-C(O)-CH_2-R'$, де R' означає лінійну або розгалужену C_1 - C_2 -алкільну групу або ціаногрупу, групу $-C(O)-CH_2-NEt_2$ або піридиліну групу. Більш краще, якщо R_5 означає атом водню, або гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_2 -алкільну або $-(C_1-C_2\text{-алкіл})-(C_3-C_4\text{-циклоалкільну})$ групу або R_5 разом з R_8 і атомом азоту, з яким зв'язаний R_5 , утворюють 7-членне гетероциклільне кільце, яке містить як гетероатомів 1 або 2 атома азоту, і це гетероциклільне кільце є незамещеним або заміщене групою $-C(O)-CH_2-R'$, де R' означає лінійну або розгалужену C_1 - C_2 -алкільну групу або ціаногрупу.

Звичайно R_6 і R_7 є однаковими або різними і кожний означає атом водню, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу або $(C_1-C_2\text{-алкіл})-O-(C_1-C_2\text{-алкільну})$ групу. Частіше R_6 і R_7 є однаковими або різними і кожний означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу.

Краще, якщо R_6 і R_7 є однаковими або різними і кожний означає атом водню, або C_1 - C_3 -алкільну групу або метоксиметильну групу. Більш краще, якщо R_6 і R_7 є однаковими або різними і кожний означає атом водню або C_1 - C_2 -алкільну групу.

Звичайно R_9 означає атом водню, атом галогену або гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_3 - C_7 -циклоалкільну, 5-6-членну гетероциклільну або 5-6-членну гетероарильну групу, і гетероциклільні і гетероарильні групи є незаміщеними або містять наступні замісники: 1, 2 або 3 атома галогену або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну, карбоксигрупу або C_1 - C_4 -алкоксигрупу, або у випадку, якщо містяться дві сусідні групи $-CR_9$, то ці дві сусідні групи $-CR_9$ і атоми вуглецю, з яким вони зв'язані, необов'язково утворюють бензольне кільце, яке є незамещеним або містить 1, 2 або 3 замісника, вибраних із групи, що включає атом галогену або лінійну або розгалужену C_1 - C_2 -алкільну або C_1 - C_2 -алкоксигрупу, або R_9 означає $-\text{Het}-R''$, $Y'-R'''$ або групу $-C(O)-\text{Het}-R''$. Частіше R_9 означає атом водню, атом галогену або гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну, 5-6-членну гетероциклільну або 5-6-членну гетероарильну групу, і гетероциклільні і гетероарильні групи є незаміщеними або містять наступні замісники: 1, 2 або 3 атома галогену або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу або C_1 - C_4 -алкоксигрупу, або у випадку, якщо містяться дві сусідні групи $-CR_9$, то ці дві сусідні групи $-CR_9$ і атоми вуглецю, з яким вони зв'язані, необов'язково утворюють бензольне кільце, яке є незамещеним або містить 1, 2 або 3 замісника, вибраних із групи, що включає атом галогену або лінійну або розгалужену C_1 - C_2 -алкільну або C_1 - C_2 -алкоксигрупу.

Краще, якщо R_9 означає атом водню, атом галогену або C_1 - C_2 -алкільну, піперазинову, піридонову або піридинову групу, і ці піперазинові, піридонові і піридинові групи є незаміщеними або містять наступні замісники: 1 або 2 атома галогену або C_1 - C_2 -алкоксигрупу, або R_9 означає $-\text{Het}-R''$, $Y'-R'''$ або групу $-C(O)-\text{Het}-R''$, або у випадку, якщо містяться дві сусідні групи $-CR_9$, то ці дві сусідні групи $-CR_9$ і атоми вуглецю, з яким вони зв'язані, необов'язково утворюють бензольне кільце, яке є незамещеним. Більш краще, якщо R_9 означає атом водню, атом галогену або C_1 - C_2 -алкільну, піперазинову, піридонову або піридинову групу, і ці піперазинові, піридонові і

піридинові групи є незаміщеними або містять наступні замісники: 1 або 2 атома галогену або C_1 - C_2 -алкоксигрупу, або у випадку, якщо містяться дві сусідні групи $-CR_9$, то ці дві сусідні групи $-CR_9$ і атоми вуглецю, з яким вони зв'язані, необов'язково утворюють бензольне кільце, яке є незаміщеним.

Звичайно в сполуці формули (I) R_8 означає лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_{10} -циклоалкільну групу, C_6 - C_{10} -арильну групу, 5-10-членну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-10-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-7-членне гетероциклільне кільце, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, і це кільце заміщене однією або двома оксогрупами, або R_8 означає $-L$ -Het- R''' , $-L$ -A, $-A$ -A', $-A$ -L-C(O)NR' R'' , $-A$ -L-CN, $-A$ -C(O)-Het'-L-CN, $-A$ -C(O)-NR' R'' , $-A$ -C(O) $_Z$ -A'', $-A$ -C(O)-R''', $-A$ -CO $_2$ -R', A -C(O) $_Z$ -L-A''', $-A$ -C(O) $_Z$ -L-R''', $-A$ -C(O) $_Z$ -L-CN, $-A$ -C(O)-A'-A'', $-A$ -C(O)-L-R'', A -C(O)-L-CN, $-A$ -Het-L-CN, $-A$ -C(O)-L-Het-A'', $-A$ -C(O)-L-Het-L-A'', $-A$ -C(O)-L-Het-L-R''', A -C(O)-L-Het-C(O)-A'' або групу $-A$ -C(O) $_Z$ -L-Het-R', де з дорівнює 1 або 2, R' і R'' є однаковими або різними і кожний означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_6 -алкоксигрупою або 5- або 6-членну гетероциклільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу або C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, і R''' означає лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу або C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, гетероциклільні і гетероарильні групи необов'язково сконденсовані з фенільною групою, і де циклоалкільні, гетероциклільні, арильні і гетероарильні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена ціаногрупою або C_1 - C_4 -алкоксигрупою.

Частіше в сполуці формули (I) R_8 означає лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_{10} -циклоалкільну групу, C_6 - C_{10} -арильну групу, 5-10-членну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-10-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, $-L$ -Het- R''' , $-L$ -A, $-A$ -A', $-A$ -L-C(O)NR' R'' , $-A$ -L-CN, $-A$ -C(O)-Het'-L-CN, $-A$ -C(O)-NR' R'' , $-A$ -C(O) $_Z$ -A'', $-A$ -C(O)-R''', $-A$ -CO $_2$ -R', A -C(O) $_Z$ -L-A''', $-A$ -C(O) $_Z$ -L-R''', $-A$ -C(O) $_Z$ -L-CN або групу $-A$ -C(O) $_Z$ -L-Het-R', де з дорівнює 1 або 2, R' і R'' є однаковими або різними і кожний означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу або C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, і R''' означає лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу або C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, гетероциклільні і гетероарильні групи необов'язково сконденсовані з фенільною групою, і де циклоалкільні, гетероциклільні, арильні і гетероарильні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу або C_1 - C_4 -алкоксигрупу.

Звичайно L означає лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкіленову групу, яка є незаміщеною або заміщена однією або двома гідроксигрупами. Частіше L означає лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкіленову групу. Краще, якщо L означає лінійну або розгалужену C_1 - C_5 -алкіленову групу, яка є незаміщеною або заміщена однією або двома гідроксигрупами. Більш краще, якщо L означає лінійну або розгалужену C_1 - C_5 -алкіленову групу.

Звичайно Het означає O або NR і Het' означає NR, де R означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, переважно атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_2 -алкільну групу. Частіше Het означає O або NR і Het' означає NR, де R означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, переважно атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_2 -алкільну групу. Краще, якщо Het означає O, NH або N(CH $_3$). Більш краще, якщо Het означає O.

Звичайно Y означає групу SO $_2$.

Звичайно A, A', A'' і A''' є однаковими або різними і кожний означає C_3 - C_6 -циклоалкільну, 5-6-членну гетероциклільну, хроманільну, фенільну, 5-9-членну гетероарильну групу, циклоалкільні, гетероциклільні, фенільні і гетероарильні групи є незаміщеними або містять як замісників 1, 2 або 3 атома галогенів або гідроксигрупи, ціаногрупи, лінійні або розгалужені C_1 - C_2 -алкільні, C_1 - C_2 -галогеналкільні, C_1 - C_2 -гідроксіалкільні або C_1 - C_2 -алкоксигрупи.

Частіше A, A', A'' і A''' є однаковими або різними і кожний означає C_3 - C_6 -циклоалкільну, 5-6-членну гетероциклільну, фенільну, 5-6-членну гетероарильну групу, циклоалкільні, гетероциклільні, фенільні і гетероарильні групи є незаміщеними або містять як замісників 1, 2 або 3 атома галогенів або гідроксигрупи, ціаногрупи, лінійні або розгалужені C_1 - C_2 -алкільні або C_1 - C_2 -алкоксигрупи.

Звичайно А означає 5-6-членну гетероциклільну групу, 5-6-членну гетероарильну групу, фенільну або C_3 - C_6 -циклоалкільну групу, зазначені гетероциклільні, гетероарильні, фенільні і циклоалкільні групи є незаміщеними або заміщені 1, 2 або 3, переважно 1 або 2 атомами галогенів або гідроксигрупами або C_1 - C_2 -алкільними групами. Частіше А означає 5-6-членну гетероциклільну групу, фенільну або C_3 - C_6 -циклоалкільну групу, зазначені гетероциклільні, фенільні і циклоалкільні групи є незаміщеними або заміщені 1, 2 або 3, переважно 1 або 2 атомами галогенів або гідроксигрупами або C_1 - C_2 -алкільними групами.

Краще, якщо А означає піперидинільну, піридинільну, фенільну або циклогексильну групу, і ці піперидинільні, піридинільні, фенільні і циклогексильні групи є незаміщеними або заміщені однією C_1 - C_2 -алкільною групою. Більш краще, якщо А означає піперидинільну, фенільну або циклогексильну групу, і ці піперидинільні, фенільні і циклогексильні групи є незаміщеними або заміщені однією C_1 - C_2 -алкільною групою.

Звичайно А' означає C_3 - C_6 -циклоалкільну групу, 5-, 6- або 9-членну гетероарильну групу, 5-6-членну гетероциклільну групу, хроманільну або фенільну групу, і ці циклоалкільні, гетероарильні, гетероциклільні, хроманільні або фенільні групи є незаміщеними або заміщені 1, 2 або 3 атомами галогену або ціаногрупою, гідроксигрупою, C_1 - C_2 -алкільною, C_1 - C_2 -гідроксіалкільною, C_1 - C_2 -галогеналкільною, C_1 - C_2 -алкоксигрупою або фенільною групою. Частіше А' означає фенільну групу, яка є незаміщеною або заміщена 1, 2 або 3 атомами галогену або ціаногрупою, гідроксигрупою або C_1 - C_2 -алкільною групою.

Краще, якщо А' означає фенільну групу, яка є незаміщеною або заміщена 1 або 2 атомами галогену, гідроксиметильними групами, метоксигрупами або ціаногрупами; C_3 - C_6 -циклоалкільну групу, яка є незаміщеною або заміщена 1 або 2 атомами галогену, гідроксигрупами, метильними групами або трифторметильними групами; піримідиндіонову групу; триазолову групу; піразолову групу; тіадіазолову групу, яка є незаміщеною або заміщена метильною групою; піримідинову групу, яка є незаміщеною або заміщена однією або двома гідроксигрупами або атомами галогенів; індольну групу; тетрагідропіранову групу; бензимидазольну групу; хроманільну групу; тетразолову групу; тіазолову групу, яка є незаміщеною або заміщена ціаногрупою; або діоксолільну групу, яка є незаміщеною або заміщена однією або двома метильними групами. Більш краще, якщо А' означає фенільну групу, яка є незаміщеною або заміщена 1 або 2 атомами галогену або ціаногрупами.

Звичайно А" означає 5-6-членну гетероциклільну, C_3 - C_6 -циклоалкільну, фенільну або 5- або 6-членну гетероарильну групу, і ці гетероциклільні, циклоалкільні і піразолільні групи є незаміщеними або заміщені 1, 2 або 3 атомами галогену або ціаногрупами, гідроксигрупами або C_1 - C_2 -алкільними групами. Частіше А" означає 5-6-членну гетероциклільну, C_3 - C_6 -циклоалкільну або 5- або 6-членну гетероарильну групу, і ці гетероциклільні, циклоалкільні і піразолільні групи є незаміщеними або заміщені 1, 2 або 3 атомами галогену або ціаногрупами, гідроксигрупами або C_1 - C_2 -алкільними групами.

Краще, якщо А" означає піролідинільну, циклопропілфенільну або піридинільну групу, і ці піролідинільні, циклопропільні і піридинільні групи є незаміщеними або заміщені 1 або 2 атомами галогену або ціаногрупами. Більш краще, якщо А" означає піролідинільну, циклопропілну або піридинільну групу, і ці піролідинільні, циклопропільні і піридинільні групи є незаміщеними або заміщені 1 або 2 атомами галогену або ціаногрупами.

Звичайно А''' означає 5-6-членну гетероарильну групу, і ця гетероарильна група є незаміщеною або заміщена 1, 2 або 3, переважно 1 або 2 атомами галогенів або гідроксигрупами або C_1 - C_2 -алкільними групами. Частіше А''' означає 5-6-членну гетероарильну групу, і ця гетероарильна група є незаміщеною або заміщена 1, 2 або 3, переважно 1 або 2 атомами галогенів або гідроксигрупами або C_1 - C_2 -алкільними групами.

Краще, якщо А''' означає імідазолільну групу. Більш краще, якщо А''' означає імідазолільну групу.

Звичайно R_8 разом з R_5 і атомом азоту, з яким зв'язаний R_5 , утворюють зазначене 5-7-членне гетероциклільне кільце, або R_8 означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну, C_6 - C_{10} -циклоалкільну, 5-6-членну гетероциклільну, фенільну, 5-6-членну гетероарильну групу, -L-Het- R'' , -L-A, -A-SO₂- R' , -A-A', -A-L-C(O)NR' R'' , -A-L-CN, -A-C(O)-Het'-L-CN, -A-C(O)-NR' R'' , -A-C(O)-A'', -A-C(O)- R''' , -A-C(O)-L-A''', -A-C(O)-L-CN, -A-C(O)-A'-A'', -A-C(O)-L-R'', -A-C(O)-L-CN, -A-Het-L-CN, A-C(O)-L-Het-A'', -A-C(O)-L-Het-L-A'', -A-C(O)-L-Het-L-R''', A-C(O)-L-Het-C(O)-A'' або групу -A-C(O)-L-Het-R', де R' і R'' є однаковими або різними і кожний означає атом водню, C_1 - C_2 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу або лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_2 -алкоксигрупою або 5- або 6-членною гетероциклільною групою, R''' означає лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну, C_1 - C_2 -галогеналкільну або C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, 5-6-членна

гетероциклільна група необов'язково сконденсована з фенільною групою, і де циклоалкільні, гетероциклільні, фенільні і гетероарильні групи є незаміщеними або заміщені 1, 2 або 3 атомами галогенів або гідроксигрупами, ціаногрупами, C_1 - C_2 -алкільними або C_1 - C_2 -алкоксигрупами, і L, Het, Het', A, A', A" і A''' є такими, як визначено вище.

5 Частіше R_8 разом з R_5 і атомом азоту, з яким зв'язаний R_5 , утворюють зазначене 5-7-членне гетероциклільне кільце, або R_8 означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну, C_6 - C_{10} -циклоалкільну, 5-6-членну гетероциклільну, фенільну, 5-6-членну гетероарильну групу, -L-Het- R''' , -L-A, -A-SO₂- R' , -A-A', -A-L-C(O)NR' R'' , -A-L-CN, -A-C(O)-Het'-L-CN, -A-C(O)-NR' R'' , -A-C(O)-A", -A-C(O)- R''' , -A-C(O)-L-A''', -A-C(O)-L-CN або групу -A-C(O)-L-Het- R' , де R' і R'' є
10 однаковими або різними і кожний означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну, C_1 - C_2 -галогеналкільну або C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, R''' означає лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну, C_1 - C_2 -галогеналкільну або C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, 5-6-членна гетероциклільна група необов'язково сконденсована з фенільною групою, і де циклоалкільні, гетероциклільні, фенільні і гетероарильні групи є незаміщеними або заміщені 1, 2 або 3
15 атомами галогенів або гідроксигрупами, ціаногрупами, C_1 - C_2 -алкільними або C_1 - C_2 -алкоксигрупами, і L, Het, Het', A, A', A" і A''' є такими, як визначено вище.

Краще, якщо R_8 разом з R_5 і атомом азоту, з яким зв'язаний R_5 , утворюють зазначене 7-членне гетероциклільне кільце або R_8 означає лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну, C_3 - C_6 -циклоалкільну, адамантильну, піперидинільну, фенільну, піролідинову, піролідинонову, піридинову, тетрагідрохінолінову, піранільну, -L-Het- R''' , -L-A, -A-SO₂- R' , -A-A', -A-L-C(O)NR' R'' , -A-L-CN, -A-C(O)-Het'-L-CN, A-C(O)-NR' R'' , -A-C(O)-A", -A-C(O)- R''' , -A-C(O)-L-A''', -A-C(O)-L-CN, -A-C(O)-A'-A'', -A-C(O)-L- R'' , -A-C(O)-L-CN, -A-Het-L-CN, -A-C(O)-L-Het-A", -A-C(O)-L-Het-L-A", -A-C(O)-L-Het-L- R''' , A-C(O)-L-Het-C(O)-A" або групу -A-C(O)-L-Het- R' , де R' і R'' є однаковими або
20 різними і кожний означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_2 -алкоксигрупою або 5- або 6-членною гетероциклічною групою, і R''' означає лінійну або розгалужену C_1 - C_5 -алкільну, C_1 - C_2 -галогеналкільну або C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, піранільна група необов'язково сконденсована з фенільною групою, і де C_3 - C_6 -циклоалкільні, адамантильні, піперидинільні, фенілпіролідинові, піролідинонові, піридинові, тетрагідрохінолінові і піранільні групи є незаміщеними або заміщені
25 1 або 2 атомами галогену або гідроксигрупами, C_1 - C_2 -алкільними або C_1 - C_2 -алкоксигрупами, і L, Het, Het', A, A', A" і A''' є такими, як визначено вище.

Більш краще, якщо R_8 разом з R_5 і атомом азоту, з яким зв'язаний R_5 , утворюють зазначене 7-членне гетероциклільне кільце або R_8 означає лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну, циклогексильну, адамантильну, піперидинільну, фенільну, піранільну, -L-Het- R''' , -L-A, -A-SO₂- R' , -A-A', -A-L-C(O)NR' R'' , -A-L-CN, -A-C(O)-Het'-L-CN, -A-C(O)-NR' R'' , -A-C(O)-A", -A-C(O)- R''' , -A-C(O)-L-A''', -A-C(O)-L-CN або групу -A-C(O)-L-Het- R' , де R' і R'' є однаковими або різними і кожний
35 означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу і R''' означає лінійну або розгалужену C_1 - C_5 -алкільну, C_1 - C_2 -галогеналкільну або C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, піранільна група необов'язково сконденсована з фенільною групою, і де циклогексильні, адамантильні, піперидинільні, фенільні і піранільні групи є незаміщеними або заміщені 1 або 2 атомами
40 галогену або гідроксигрупами, C_1 - C_2 -алкільними або C_1 - C_2 -алкоксигрупами, і L, Het, Het', A, A', A" і A''' є такими, як визначено вище.

Краще, якщо в сполучі формули (I) Z означає групу NR₅ і R₅ є таким, як визначено вище.

В сполучі формули (I) X і Y незалежно означають атом азоту або групу -CR₉, де принаймні
45 один із X і Y означає атом азоту, і R₉ є таким, як визначено вище. Іншими словами, якщо X означає атом азоту, Y означає групу -CR₉; якщо X означає групу -CR₉, Y означає атом азоту.

Звичайно в сполучі формули (I) R₁ означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксикарбонільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, піридинільну групу, 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N, групу -C(O)OR₁₃, групу -C(O)-(CH₂)_n-R₁₃, групу -NR₁₃R₁₄ або групу -C(O)-(CH₂)_n-NR₁₃R₁₄, де n, R₁₃ і R₁₄ є такими, як визначено в пункті 1 формули винаходу. Краще, якщо R₁ означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу або C_3 - C_7 -циклоалкільну групу або групу -NR₁₃R₁₄, де R₁₃ і R₁₄ незалежно означають атом водню або
50 лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу. Більш краще, якщо R₁ означає атом водню або групу NR₁₃R₁₄, де R₁₃ і R₁₄ незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу. Найбільш краще, якщо R₁ означає атом водню.

Звичайно в сполучі формули (I) R₂ означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксикарбонільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну
60

групу, фенільну групу, піридиньну групу або 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N. Краще, якщо R_2 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу або C_3 - C_7 -циклоалкільну групу. Більш краще, якщо R_2 означає атом водню або атом галогену. Найбільш краще, якщо R_2 означає атом водню.

5 Звичайно в сполучі формули (I) R_3 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксикарбонільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, 5-6-членну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, або 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N,
10 галогеналкільні, гідроксіалкільні, алкоксикарбонільні, циклоалкільні, фенільні, гетероарильні і гетероциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, і алкільні групи є незаміщеними або заміщені однією або більшою кількістю ціаногруп; або

15 R_3 означає групу $-S(O)_2NR_{13}R_{14}$, групу $-NR_{13}S(O)_2NR_{14}$, групу $-OR_{13}$, групу $-C(O)OR_{13}$, групу $-NR_{13}R_{14}$, групу $-NC(O)-(CH_2)_n-R_{13}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{13}R_{14}$, групу $-NR_{13}C(O)-(CH_2)_n-R_{14}$ або групу $-NR_{13}C(O)-(CH_2)_n-NR_{14}R_{15}$, де n дорівнює 0 або 1, і R_{13} , R_{14} , і R_{15} всі незалежно означають атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксикарбонільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу або 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N.
20

Краще, якщо R_3 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, фенільні і гетероарильні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу; або
25

R_3 означає групу $-C(O)OR_{13}$ або групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{13}R_{14}$, де R_{13} і R_{14} незалежно означає атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксикарбонільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу або 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N. Більш краще, якщо R_3 означає атом водню, атом галогену або ціаногрупу або групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{13}R_{14}$, де n дорівнює 0 або 1 і R_{13} і R_{14} всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу. Найбільш краще, якщо R_3 означає атом галогену або ціаногрупу.
30

Звичайно в сполучі формули (I) R_4 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксикарбонільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, піридиньну групу або 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N. Краще, якщо R_4 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу або C_3 - C_4 -циклоалкільну групу. Більш краще, якщо R_4 означає атом водню.
35
40

Звичайно в сполучі формули (I) R_5 означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, що необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу або 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N. Краще, якщо R_5 означає атом водню, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, необов'язково заміщену C_3 - C_7 -циклоалкільною групою. Більш краще, якщо R_5 атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу.
45

Звичайно в сполучі формули (I) R_6 і R_7 всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, незаміщену або заміщену однією або більшою кількістю C_1 - C_2 -алкоксигруп. Краще, якщо R_6 і R_7 всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу. Більш краще, якщо R_6 і R_7 всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу. Найбільш краще, якщо R_6 і R_7 незалежно означають атом водню, метильну групу або етильну групу.
50

Звичайно в сполучі формули (I) R_9 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, $-C_1$ - C_4 -алкіл- C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-7-членну гетероциклільну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N,
55
60

де циклоалкільні, фенільні, гетероарильні і гетероциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, групу $-S(O)_2R_{10}$, групу $-C(O)OR_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)-R_{10}$ або групу $-OR_{10}$,

5 де R_{10} означає атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу або C_3 - C_7 -циклоалкільну групу,

де циклоалкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу або C_1 - C_4 -галогеналкільну групу; або

10 R_9 означає групу $-S(O)_2R_{13}$, групу $-OR_{13}$, групу $-C(O)OR_{13}$, групу $NR_{13}R_{14}$ або групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{13}R_{14}$, де n дорівнює 0 або 1 і R_{13} і R_{14} всі незалежно означають атом водню, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-(C_1-C_4\text{-алкокси})$ групу або групу $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-(5-7\text{-членна гетероциклільна група, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N})$; або

15 у випадку, якщо містяться дві сусідні групи $-CR_9$, дві сусідні групи $-CR_9$ і атоми вуглецю, з яким вони зв'язані, необов'язково утворюють 5-9-членну арильну або гетероарильну групу, зазначена гетероарильна група містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, де арильні і гетероарильні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу.

20 Краще, якщо R_9 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, $-C_1$ - C_4 -алкіл- C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-7-членну гетероциклільну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, алкіл, галогеналкільні, алкоксильні, циклоалкільні, фенільні, гетероарильні і гетероциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, групу $-C(O)-(CH_2)-R_{10}$ або групу $-OR_{10}$, де R_{10} означає атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу або C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, алкільні, галогеналкільні і циклоалкільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу або C_1 - C_4 -галогеналкільну групу; або

35 R_9 означає групу $-S(O)_2R_{13}$, групу $-C(O)OR_{13}$, групу $-NR_{13}R_{14}$ або групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{13}R_{14}$, де n дорівнює 0 або 1 і R_{13} і R_{14} незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу; або

40 у випадку, якщо містяться дві сусідні групи $-CR_9$, дві сусідні групи $-CR_9$ і атоми вуглецю, з яким вони зв'язані, необов'язково утворюють 5-9-членну арильну або гетероарильну групу, зазначена гетероарильна група містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, арильні і гетероарильні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу.

45 Більш краще, якщо R_9 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, C_1 - C_3 -алкіл- C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, 5-7-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, алкільні, циклоалкільні, гетероарильні і гетероциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає ціаногрупу або групу $-OR_{10}$, де R_{10} означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу, або R_9 означає групу $-S(O)_2R_{13}$, групу $-C(O)OR_{13}$, групу $-NR_{13}R_{14}$ або групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{13}R_{14}$, де n дорівнює 0 або 1 і R_{13} і R_{14} незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу.

Звичайно в сполуці формули (I) R_8 означає лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, $-(C_1-C_6\text{-алкіл})-(C_1-C_4\text{-алкокси})$ групу, C_3 - C_{10} -циклоалкільну групу, фенільну групу, нафтильну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-7-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, C_3 - C_7 -гетероциклоалкільну кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, або біциклільну групу, що містить моноциклічну C_5 - C_9 -арильну або гетероарильну групу, зв'язану безпосередньо з 5-9-членною циклоалкільною або гетероциклільною групою, зазначена гетероарильна або

гетероциклільна група містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N,

циклоалкільні, фенільні, нафтильні, гетероарильні, гетероциклільні, гетероциклоалкільні кетогрупи і біциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену; гідроксигрупу; ціаногрупу; лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільную групу; C₁-C₄-галогеналкільную групу; C₃-C₇-циклоалкільную групу; фенільну групу, і ця фенільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або ціаногрупу; 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, і ця гетероарильна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або ціаногрупу; 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N; групу -S(O)₂R₁₀; групу -S(O)₂NR₁₀R₁₁; групу NR₁₀S(O)₂NR₁₁; групу -OR₁₀; групу -C(O)OR₁₀; групу -C(O)-CH₂-OR₁₀; групу -C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_mR₁₀; групу -C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-O-R₁₀; групу -C(O)-(CH₂)_n-R₁₀; групу -NR₁₀R₁₁; групу -C(O)-(CH₂)_n-NR₁₀R₁₁; групу R₁₀C(O)-(CH₂)_n-NR₁₁R₁₂; групу -C(C₁-C₄-алкіл)₂-C(O)-(CH₂)_n-NR₁₀R₁₁; групу -(C₁-C₄-алкіл)-CN або групу -(C₁-C₄-алкіл)-C(O)NR'R'', де R' і R'' є однаковими або різними і вибрані із групи, що включає атоми водню і лінійні або розгалужені C₁-C₄-алкільні групи; де кожне n дорівнює 0 або означає ціле число, що дорівнює від 1 до 5, і де кожне m означає ціле число, що дорівнює від 1 до 3, і де R₁₀, R₁₁ і R₁₂ всі незалежно означають атом водню; ціаногрупу; лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільную групу; C₁-C₄-галогеналкільную групу; C₁-C₆-гідроксіалкільную групу; C₃-C₇-циклоалкільную групу; фенільну групу; -(C₁-C₄-гідроксіалкіл)-(фенільну) групу; -C(O)-(фенільну) групу; 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S; 5-6-членну моноциклічну гетероарильну кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту і 1 або 2 кетогрупи; 5-6-членну гетероциклільную групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S; або біциклільную групу, що містить моноциклічну C₅-C₆-арильну або гетероарильну групу, зв'язану безпосередньо з 5-6-членною циклоалкільною або гетероциклільною групою, зазначена гетероарильна або гетероциклільна група містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає O, S і N,

циклоалкільні, фенільні, гетероарильні, гетероарильні кетогрупи, гетероциклільні і біциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільную групу, C₁-C₄-галогеналкільную групу, C₁-C₄-гідроксіалкільную групу, C₁-C₄-алкоксигрупу, фенільну групу, незаміщену або заміщену однією або більшою кількістю атомів галогенів, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, зазначена гетероарильна група є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C₁-C₃-алкільних груп, або C₃-C₇-гетероциклоалкільную кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, зазначена гетероциклоалкільна кетогрупа є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю C₁-C₃-алкільних груп; або

R₈ означає групу -S(O)₂NR₁₃R₁₄, групу -NR₁₃S(O)₂NR₁₄, групу -OR₁₃, групу -C(O)OR₁₃ або групу -C(O)-(CH₂)_n-NR₁₃R₁₄, де кожне n дорівнює 0 або 1, і кожний R₁₃ і R₁₄ незалежно означає атом водню; ціаногрупу; лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільную групу, і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю фенільних груп; C₁-C₄-галогеналкільную групу; C₁-C₄-гідроксіалкільную групу; C₁-C₄-алкоксикарбонільну групу; C₃-C₇-циклоалкільную групу; фенільну групу або 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N; або

R₈ разом з R₅ і атомом азоту, з яким зв'язаний R₅, утворюють 5-9-членну насичену гетероциклільную групу, яка як гетероатоми містить 1 або 2 атома азоту і містить як замісники 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S; групу -C(O)-(CH₂)_n-R₁₀; або групу -C(O)-(CH₂)_n-NR₁₀R₁₁, де кожне n дорівнює 0 або 1, і кожний R₁₀ і R₁₁ незалежно означає атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільную групу, C₁-C₄-галогеналкільную групу, C₁-C₄-гідроксіалкільную групу, C₁-C₄-алкоксикарбонільну групу, C₃-C₇-циклоалкільную групу, фенільну групу або 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N,

за умови, що, якщо m дорівнює 0, R₈ не означає групу -S(O)₂NR₁₃R₁₄, групу -NR₁₃S(O)₂NR₁₄ або групу -OR₁₃.

Краще, якщо в сполуці формули (I) R₈ означає лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільную групу, C₁-C₄-галогеналкільную групу, C₃-C₁₀-циклоалкільную групу, фенільну групу, нафтильну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-7-членну гетероциклільную групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, або біциклільную групу, що містить моноциклічну C₅-C₉-

арильну або гетероарильну групу, зв'язану безпосередньо з 5-9-членною циклоалкільною або гетероциклільною групою, зазначена гетероарильна або гетероциклільна група містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N,

алкільні, галогеналкільні, алкоксильні, циклоалкільні, фенільні, нафтильні, гетероарильні, гетероциклільні і біциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, фенільну групу, незаміщену або заміщену однією або більшою кількістю атомів галогенів, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N, групу -S(O)₂R₁₀, групу -S(O)₂NR₁₀R₁₁, групу NR₁₀S(O)₂NR₁₁, групу -OR₁₀, групу -C(O)OR₁₀, групу -C(O)-(CH₂)_n-R₁₀, групу -NR₁₀R₁₁, групу -C(O)-(CH₂)_n-NR₁₀R₁₁ або групу -R₁₀C(O)-(CH₂)_n-NR₁₁R₁₂, групу -(C₁-C₄-алкіл)-CN або групу -(C₁-C₄-алкіл)-C(O)NR'R'', де R' і R'' є однаковими або різними і вибрані із групи, що включає атоми водню і лінійні або розгалужені C₁-C₄-алкільні групи; де n дорівнює 0 або 1, та

R₁₀ і R₁₁ всі незалежно означають атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-6-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, або біциклільну групу, що містить моноциклічну C₅-C₆-арильну або гетероарильну групу, зв'язану безпосередньо з 5-6-членною циклоалкільною або гетероциклільною групою, зазначена гетероарильна або гетероциклільна група містить 1, 2 або 3 атома азоту,

алкільні, галогеналкільні, циклоалкільні, фенільні, гетероарильні, гетероциклільні і біциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, фенільну групу, незаміщену або заміщену однією або більшою кількістю атомів галогенів, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, зазначена гетероарильна група є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C₁-C₃-алкільних груп, або C₃-C₇-гетероциклоалкільну кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, зазначена гетероциклоалкільна кетогрупа є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю C₁-C₃-алкільних груп; або

R₈ означає групу -S(O)₂NR₁₃R₁₄, групу -NR₁₃S(O)₂NR₁₄, групу -OR₁₃, групу -C(O)OR₁₃ або групу -C(O)-(CH₂)_n-NR₁₃R₁₄, де n дорівнює 0 або 1, і R₁₃ і R₁₄ всі незалежно означають атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, незаміщену або заміщену однією або більшою кількістю фенільних груп, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₁-C₄-алкоксикарбонільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, фенільну групу або 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N; або

R₈ разом з R₅ і атомом азоту, з яким зв'язаний R₅, утворюють 5-9-членну насичену гетероциклільну групу, яка як гетероатоми містить 1 або 2 атома азоту і містить як замісники групу -C(O)-(CH₂)_n-R₁₀ або групу -C(O)-(CH₂)_n-NR₁₀R₁₁, де n дорівнює 0 або 1, і R₁₀ і R₁₁ незалежно означають атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₁-C₄-алкоксикарбонільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, фенільну групу або 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N,

за умови, що, якщо m дорівнює 0, R₈ не означає групу -S(O)₂NR₁₃R₁₄, групу -NR₁₃S(O)₂NR₁₄ або групу -OR₁₃.

Більш краще, якщо в сполучі формули (I) R₈ означає лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, адамантильну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-7-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, або біциклільну групу, що містить фенільну групу, зв'язану безпосередньо з 5-7-членною гетероциклільною групою, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N,

алкільні, галогеналкільні, алкоксильні, циклоалкільні, адамантильні, фенільні, гетероарильні, гетероциклільні і біциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, фенільну групу, піридиліну групу, -S(O)₂R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(O)-(CH₂)_n-R₁₀, групу -NR₁₀R₁₁, групу -C(O)-(CH₂)_n-NR₁₀R₁₁, групу -(C₁-C₄-алкіл)-CN або групу -(C₁-C₄-алкіл)-

$C(O)NR'R''$, де R' і R'' є однаковими або різними і вибрані із групи, що включає атоми водню і лінійні або розгалужені C_1 - C_4 -алкільні групи; де n дорівнює 0 або 1, та

R_{10} і R_{11} всі незалежно означають атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-6-членну гетероцикліальну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, або біцикліальну групу, що містить моноциклічну C_5 - C_6 -арильну або гетероарильну групу, зв'язану безпосередньо з 5-6-членною циклоалкільною або гетероцикліальною групою, зазначена гетероарильна або гетероцикліальна група містить 1, 2 або 3 атома азоту,

алкільні, галогеналкільні, циклоалкільні, фенільні, гетероарильні, гетероцикліальні і біцикліальні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, фенільну групу, незаміщену або заміщену однією або більшою кількістю атомів галогенів, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, зазначена гетероарильна група є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C_1 - C_3 -алкільних груп, або C_3 - C_7 -гетероциклоалкільну кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, зазначена гетероциклоалкільна кетогрупа є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C_1 - C_3 -алкільних груп; або

R_8 означає групу $-OR_{13}$, де R_{13} означає C_1 - C_3 -алкільну групу, незаміщену або заміщену однією або більшою кількістю фенільних груп, або

R_8 разом з R_5 і атомом азоту, з яким зв'язаний R_5 , утворюють 5-7-членну насичену гетероцикліальну групу, яка як гетероатоми містить 1 або 2 атома азоту і містить як замісники групу $-C(O)-(CH_2)_n-R_{10}$ або групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, де n дорівнює 0 або 1, і R_{10} і R_{11} незалежно означають атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу або C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, за умови, що, якщо m дорівнює 0, R_8 не означає групу $-OR_{13}$.

В одному варіанті здійснення R_8 означає лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_3 - C_9 циклоалкільну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-7-членну гетероцикліальну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, C_3 - C_7 -гетероциклоалкільну кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, біцикліальну групу, що містить фенільну групу, зв'язану безпосередньо з 5-7-членною гетероцикліальною групою, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, або біцикліальну групу, що містить піридинільну групу, зв'язану безпосередньо з C_3 - C_7 -циклоалкільною групою, або R_8 означає групу $(CH_2)_nOR$, де n дорівнює 0, 1 або 2 і R означає лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу або C_1 - C_4 -галогеналкільну групу; зокрема, R_8 може означати 6-членну гетероцикліальну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S;

де галогеналкільні, циклоалкільні, адамантильні, фенільні, гетероарильні, гетероцикліальні, гетероциклоалкільні кетогрупи і біцикліальні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із числа замісників R_a ; і алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із числа замісників R_b , де R_a і R_b є такими, як визначено вище.

Більш краще, якщо R_8 означає алкільну або галогеналкільну групу, означає незаміщену алкільну або галогеналкільну групу; якщо R_8 означає циклоалкільну (циклогексильна і адамантильна групи є кращими) або фенільну групу, вона є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, ціаногрупу, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу або групу $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-CN$; й, якщо R_8 означає гетероарильну або гетероцикліальну групу, вона є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із числа замісників R_a , де R_a є таким, як визначено вище.

Краще, якщо R_8 означає фенільну групу, то вона є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, ціаногрупу, гідроксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу. Також краще, якщо R_8 означає фенільну групу, то m означає ціле число, що дорівнює від 1 до 3, переважно 1.

Краще, якщо R_8 означає гетероарильну групу, то вона являє собою 5-6-членну гетероарильну групу, що містить 1 або 2 атома азоту. Піридиніл є кращим. Краще, якщо R_8 означає гетероарильну групу, то вона є незаміщеною або заміщена одним або більшою кількістю атомів галогенів. Також краще, якщо R_8 означає гетероарильну групу, то m означає ціле число, що дорівнює від 1 до 3, переважно 1.

Якщо R_8 означає гетероцикліальну групу, то вона переважно являти собою 5- або 6-членну гетероцикліальну групу, що містить 1 або 2 гетероатома, вибраних із групи, що включає N і O, більш переважно містить 1 або 2 атома азоту. Кращі приклади включають піперидиніл, піролідиніл і тетрагідропіраніл. Піперидиніл є кращим. Краще, якщо гетероцикліальна група зв'язана з частиною молекули, що залишилася, через кільцевий атом вуглецю, іншими словами, вона зв'язана з групою $-Z-(CR_6 R_7)_m-$ через кільцевий атом вуглецю. Замісники піперидинільної групи можуть знаходитися біля будь-якого кільцевого атома, але краще, якщо вони перебувають у атома азоту. Краще, якщо принаймні один замісник перебуває біля кільцевого атома азоту.

Найбільш краще, якщо R_8 означає лінійну або розгалужену C_1 - C_5 -алкільну групу, $-(C_1-C_5\text{-алкіл})-(C_1-C_2\text{-алкокси})$ групу, циклогексильну групу, адамантільну групу, піридинільну групу, 5,6,7,8-тетрагідрокінолінільну групу, тетрагідропіранільну групу або хроманільну групу, і ці циклогексильні, адамантільні, піридинільні, тетрагідрокінолінільні, тетрагідропіранільні і хроманільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу або C_1 - C_4 -галогеналкільну групу; або R_8 означає піперидинільну групу, піперазинільну групу, піролідинільну групу або піролідин-2-онову групу, і ці піперидинільні, піперазинільні, піролідинільні і піролідин-2-онові групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу, фенільну групу, піридинільну групу, триазолільну групу, тiazолільну групу, групу $S(O)_2(C_1-C_2\text{-алкіл})_{0-1}R_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-1}OR_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-1}R_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, групу $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-CN$ або $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-C(O)NR_{10}R_{11}$, де фенільні, піридинільні, триазолільні і тiazолільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу або C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, і де

- R_{11} означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, та

- R_{10} означає атом водню; ціаногрупу; лінійну або розгалужену C_1 - C_5 -алкільну групу; C_1 - C_4 -галогеналкільну групу; C_1 - C_5 -гідроксіалкільну групу; $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-(C_1-C_2\text{-алкокси})$ групу; C_3 - C_6 -циклоалкільну групу, і ця циклоалкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу, групу $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-CN$ або фенільну групу; піридинільну групу, і ця піридинільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або ціаногрупу; фенільну групу, і ця фенільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу або C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу; піролідинільну групу, і ця піролідинільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або ціаногрупу; піримідинільну групу, і ця піримідинільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу; тiazолільну групу, і ця тiazолільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, ціаногрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу; імідазолільну групу, $-(C_1-C_5\text{-алкіл})-(\text{фенільну})$ групу, де фенільна група $-(C_1-C_5\text{-алкіл})-(\text{фенільної})$ групи є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або C_1 - C_2 -алкоксигрупу; $-(C_1-C_5\text{-гідроксіалкіл})-(\text{фенільну})$ групу, де фенільна група $-(C_1-C_5\text{-гідроксіалкіл})-(\text{фенільної})$ групи є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або C_1 - C_2 -алкоксигрупу; 1-тіа-2,3-діазолільну групу, і ця 1-тіа-2,3-діазолільна група є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C_1 - C_3 -алкільних груп; бензімідазолільну групу, і ця бензімідазолільна група є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C_1 - C_3 -алкільних груп; хроманільну групу; 2,2-диметил-1,3-діоксоланову групу; імідазолільну групу; індолільну групу; тетрагідропіранільну групу; тетразолільну групу; триазолільну групу; піразолільну групу або піримідин-2,4(1H, 3H)-діонову групу.

В особливо кращому варіанті здійснення в сполуці формули (I)

m дорівнює 0 або 1;

Z означає NR_5 ;

X означає атом азоту і Y означає групу $-CR_9$ або Y означає атом азоту і X означає групу $-CR_9$;

R_1 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу або C_3 - C_4 -циклоалкільну групу або групу $-NR_{13}N_{14}$, де R_{13} і R_{14} всі незалежно означають

атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу;

R_2 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу або C_3 - C_4 -циклоалкільну групу;

5 R_3 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, 5-6-членну моноциклічну арильну або гетероарильну групу, гетероарильна група містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, арильні і гетероарильні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, або

10 R_3 означає групу $-C(O)OR_{13}$, групу $-C(O)-NR_{13}R_{14}$ або групу $NR_{13}C(O)R_{14}$, де R_{13} і R_{14} всі незалежно означають атом водню, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксикарбонільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу або 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N;

15 R_4 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу або C_3 - C_4 -циклоалкільну групу;

R_5 означає атом водню, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу або C_1 - C_3 -алкіл- C_3 - C_7 -циклоалкільну групу;

R_6 і R_7 всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу, незаміщену або заміщену C_1 - C_2 -алкоксигрупою;

20 R_8 означає лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, адамантильну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-7-членну гетероцикліальну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, C_3 - C_7 -гетероциклоалкільну кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, біциклічну групу, що містить фенільну групу, зв'язану безпосередньо з 5-7-членною гетероцикліальною групою, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N, або біцикліальну групу, що містить піридинільну групу, зв'язану безпосередньо з C_3 - C_7 -циклоалкільною групою,

30 де циклоалкільні, адамантильні, фенільні, гетероарильні, гетероцикліальні, гетероциклоалкільні кетогрупи і біцикліальні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену; гідроксигрупу; лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу; фенільну групу, і ця фенільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або ціаногрупу; 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, і ця гетероарильна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або ціаногрупу, групу $S(O)_2R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, групу $-C(O)-CH_2-OR_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_mR_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-O-R_{10}$, $-C(O)-(CH_2)_n-R_{10}$, групу $NR_{10}R_{11}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, групу $-C(C_1-C_4-алкіл)_2-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, групу $-(C_1-C_4-алкіл)-CN$ або групу $-(C_1-C_4-алкіл)-C(O)NR'R''$, де R' і R'' є однаковими або різними і вибрані із групи, що включає атоми водню і лінійні або розгалужені C_1 - C_4 -алкільні групи; де кожне n дорівнює 0 або означає ціле число, що дорівнює від 1 до 5, і де m означає ціле число, що дорівнює від 1 до 3, і де R_{10} і R_{11} всі незалежно означають атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_6 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, $-(C_1-C_4-гідроксіалкіл)-(фенільну)$ групу, $-C(O)-(фенільну)$ групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 9-10-членну біцикліальну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту і 1 або 2 кетогрупи, 5-6-членну гетероцикліальну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, або біцикліальну групу, що містить моноциклічну C_5 - C_6 -арильну або гетероарильну групу, зв'язану безпосередньо з 5-6-членною циклоалкільною або гетероцикліальною групою, зазначена гетероарильна або гетероцикліальна група містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає O, S і N,

55 циклоалкільні, фенільні, гетероарильні, гетероцикліальні і біцикліальні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену; гідроксигрупу; ціаногрупу; лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу; C_1 - C_4 -галогеналкільну групу; C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу; C_1 - C_4 -алкоксигрупу; фенільну групу, і ця фенільна група є незаміщеною або заміщена одним або більшою кількістю атомів галогенів; 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, і ця гетероарильна група є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C_1 - C_3 -

алкільних груп; або C_3 - C_7 -гетероциклоалкільну кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, і ця гетероциклоалкільна кетогрупа є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C_1 - C_3 -алкільних груп; або

5 R_8 означає групу $-OR_{13}$, де R_{13} означає C_1 - C_3 -алкільну групу, незаміщену або заміщену однією або більшою кількістю фенільних груп, або

R_8 разом з R_5 і атомом азоту, з яким зв'язаний R_5 , утворюють 5-7-членну насичену гетероциклільну групу, яка як гетероатоми містить 1 або 2 атома азоту і містить як замісники піридинільну групу, групу $-C(O)-(CH_2)_n-R_{10}$ або групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, де кожне n дорівнює 0 або 1 і де кожний R_{10} і R_{11} незалежно означає атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену 10 C_1 - C_3 -алкільну групу або C_1 - C_4 -галогеналкільну групу,

R_9 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, або 5-7-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, 15 що включає N, O і S, де алкільні, циклоалкільні, гетероарильні і гетероциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, ціаногрупу, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, групу $-S(O)_2R_{10}$, групу $-C(O)OR_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-R_{10}$ або групу $-OR_{10}$, де R_{10} означає атом водню, ціаногрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу, або

20 R_9 означає групу $-S(O)_2R_{13}$, групу $-OR_{13}$, групу $-C(O)OR_{13}$, групу $NR_{13}R_{14}$ або групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{13}R_{14}$, де n дорівнює 0 або 1 і R_{13} і R_{14} всі незалежно означають атом водню, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-(C_1-C_4\text{-алкокси})$ групу або групу $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-(5-7\text{-членна гетероциклільна група, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N})$; або

25 у випадку, якщо містяться дві сусідні групи $-CR_9$, обидві групи $-CR_9$ і атоми вуглецю, з яким вони зв'язані, необов'язково утворюють 5-6-членну арильну групу, де арильна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, за умови, що, якщо m дорівнює 0, R_8 не означає групу $-OR_{13}$.

30 В другому особливо кращому варіанті здійснення в сполуці формули (I)

m дорівнює 0 або 1;

Z означає NR_5 ;

X означає атом азоту і Y означає групу $-CR_9$ або Y означає атом азоту і X означає групу - 35 CR_9 ;

R_1 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу або C_3 - C_4 -циклоалкільну групу або групу $-NR_{13}R_{14}$, де R_{13} і R_{14} всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу;

R_2 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу або C_3 - C_4 -циклоалкільну групу;

40 R_3 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, 5-6-членну моноциклічну арильну або гетероарильну групу, гетероарильна група містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, арильні і гетероарильні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, або

45 R_3 означає групу $-C(O)OR_{13}$, групу $-C(O)-NR_{13}R_{14}$ або групу $NR_{13}C(O)R_{14}$, де R_{13} і R_{14} всі незалежно означають атом водню, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксикарбонільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу або 6-членне насичене гетероциклільне кільце, що містить атом N;

50 R_4 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу або C_3 - C_4 -циклоалкільну групу;

R_5 означає атом водню, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу або C_1 - C_3 -алкіл- C_3 - C_7 -циклоалкільну групу;

55 R_6 і R_7 всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу;

R_8 означає лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, адамантильну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-7-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, 60 вибраних із групи, що включає N, O і S, або біциклільну групу, що містить фенільну групу,

зв'язану безпосередньо з 5-7-членною гетероцикліальною групою, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N,

алкільні, галогеналкільні, алкоксильні, циклоалкільні, адамантільні, фенільні, гетероарильні, гетероциклільні і біциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, фенільну групу, піридиліну групу, -S(O)₂R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(O)-(CH₂)_n-R₁₀, групу -NR₁₀R₁₁, групу -C(O)-(CH₂)_n-NR₁₀R₁₁, групу -(C₁-C₄-алкіл)-CN або групу -(C₁-C₄-алкіл)-C(O)NR'R", де R' і R" є однаковими або різними і вибрані із групи, що включає атоми водню і лінійні або розгалужені C₁-C₄-алкільні групи; де n дорівнює 0 або 1, та

R₁₀ і R₁₁ всі незалежно означають атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-6-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, або біциклільну групу, що містить моноциклічну C₅-C₆-арильну або гетероарильну групу, зв'язану безпосередньо з 5-6-членною циклоалкільною або гетероциклільною групою, зазначена гетероарильна або гетероциклільна група містить 1, 2 або 3 атома азоту,

алкільні, галогеналкільні, циклоалкільні, фенільні, гетероарильні, гетероциклільні і біциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, фенільну групу, незаміщену або заміщену однією або більшою кількістю атомів галогенів, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, зазначена гетероарильна група є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C₁-C₃-алкільних груп, або C₃-C₇-гетероциклоалкільну кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, зазначена гетероциклоалкільна кетогрупа є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C₁-C₃-алкільних груп, або

R₈ означає групу -OR₁₃, де R₁₃ означає C₁-C₃-алкільну групу, незаміщену або заміщену однією або більшою кількістю фенільних груп, або

R₈ разом з R₅ і атомом азоту, з яким зв'язаний R₅, утворюють 5-7-членну насичену гетероциклільну групу, яка як гетероатоми містить 1 або 2 атома азоту і містить як замісники групу -C(O)-(CH₂)_n-R₁₀ або групу -C(O)-(CH₂)_n-NR₁₀R₁₁, де n дорівнює 0 або 1, і R₁₀ і R₁₁ незалежно означають атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₃-алкільну групу або C₁-C₄-галогеналкільну групу;

R₉ означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, -C₁-C₃-алкіл-C₃-C₇-циклоалкільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, 5-7-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, алкільні, циклоалкільні, гетероарильні і гетероциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає ціаногрупу або групу OR₁₀, де R₁₀ означає лінійну або розгалужену C₁-C₃-алкільну групу, або

R₉ означає групу -S(O)₂R₁₃, групу -C(O)OR₁₃ або групу -NR₁₃R₁₄, де R₁₃ і R₁₄ всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, або у випадку, якщо містяться дві сусідні групи -CR₉, обидві групи -CR₉ і атоми вуглецю, з яким вони зв'язані, необов'язково утворюють 5-9-членну арильну групу, арильна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, за умови, що, якщо m дорівнює 0, R₈ не означає групу -OR₁₃.

В другому особливо кращому варіанті здійснення в сполучі формули (I)

m дорівнює 0 або 1;

Z означає NR₅;

X означає атом азоту і Y означає групу -CR₉ або Y означає атом азоту і X означає групу -CR₉;

R₁ означає атом водню;

R₂ означає атом водню;

R₃ означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, циклопропільну групу, фенільну групу, незаміщену або заміщену однією або більшою кількістю атомів галогенів, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N і O, або

R₃ означає групу -C(O)OR₁₃, групу -C(O)-NR₁₃R₁₄ або групу NR₁₃C(O)R₁₄, де R₁₃ і R₁₄ незалежно означають атом водню або метильну групу;

R_4 означає атом водню;

R_5 означає атом водню, метильну групу, етильну групу або $-C_1-C_3$ -алкіл- C_3-C_4 -циклоалкілну групу;

R_6 і R_7 всі незалежно означають атом водню або метильну групу;

5 R_8 означає лінійну або розгалужену C_1-C_6 -алкілну групу, C_1-C_4 -галогеналкілну групу, C_1-C_4 -алкоксигрупу, C_3-C_7 -циклоалкілну групу, адамантильну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-7-членну гетероцикліальну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, або біцикліальну групу, що містить фенільну групу, зв'язану безпосередньо з 5-7-членною гетероцикліальною групою, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, що включає O, S і N,

10 алкілні, галогеналкілні, алкоксильні, циклоалкілні, адамантильні, фенільні, гетероарильні, гетероцикліальні і біцикліальні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C_1-C_6 -алкілну групу, фенільну групу, піридинну групу, $-S(O)_2R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C(O)-(CH_2)_n-R_{10}$, $-NR_{10}R_{11}$ групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, групу $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-CN$ або групу $-(C_1-C_4\text{-алкіл})-C(O)NR'R''$, де R' і R'' є однаковими або різними і вибрані із групи, що включає атоми водню і лінійні або розгалужені C_1-C_4 -алкілні групи; де n дорівнює 0 або 1, та

15 R_{10} і R_{11} , незалежно означають атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1-C_6 -алкілну групу, C_1-C_4 -галогеналкілну групу, C_3-C_7 -циклоалкілну групу, фенільну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і S, 5-6-членну гетероцикліальну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, або біцикліальну групу, що містить моноциклічну C_5-C_6 -арильну або гетероарильну групу, зв'язану безпосередньо з 5-6-членною циклоалкілною або гетероцикліальною групою, зазначена гетероарильна або гетероцикліальна група містить 1, 2 або 3 атома азоту,

20 алкілні, галогеналкілні, циклоалкілні, фенільні, гетероарильні, гетероцикліальні і біцикліальні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1-C_6 -алкілну групу, C_1-C_4 -галогеналкілну групу, фенільну групу, незаміщену або заміщену однією або більшою кількістю атомів галогенів, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, зазначена гетероарильна група є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C_1-C_3 -алкільних груп, або C_3-C_7 -гетероциклоалкілну кетогрупу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, зазначена гетероциклоалкілна кетогрупа є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C_1-C_3 -алкільних груп, або

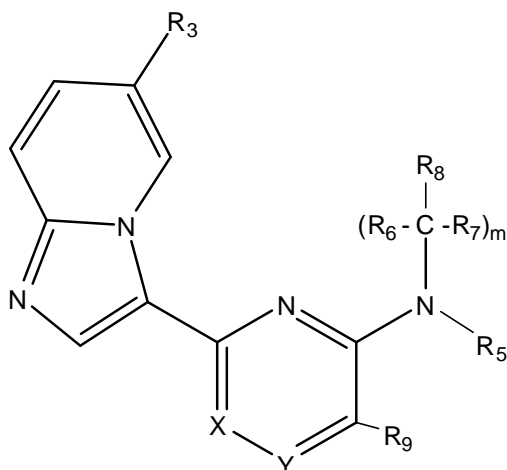
25 R_8 означає групу $-OR_{13}$, де R_{13} означає C_1-C_3 -алкілну групу, незаміщену або заміщену однією або більшою кількістю фенільних груп, або

30 R_8 разом з R_5 і атомом азоту, з яким зв'язаний R_5 , утворюють 5-7-членну насичену гетероцикліальну групу, яка як гетероатоми містить 1 або 2 атома азоту і містить як замісники групу $-C(O)-(CH_2)_n-R_{10}$ або групу $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, де n дорівнює 0 або 1, і R_{10} і R_{11} незалежно означають атом водню, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1-C_3 -алкілну групу або C_1-C_4 -галогеналкілну групу;

35 R_9 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1-C_4 -алкілну групу, C_3-C_7 -циклоалкілну групу, 5-6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, 5-7-членну гетероцикліальну групу, що містить 1, 2 або 3 атома азоту, алкілні, циклоалкілні, гетероарильні і гетероцикліальні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає ціаногрупу або групу OR_{10} , де R_{10} означає лінійну або розгалужену C_1-C_3 -алкілну групу, або

40 R_9 означає групу $-S(O)_2R_{13}$, групу $-C(O)OR_{13}$ або групу $-NR_{13}R_{14}$, де R_{13} і R_{14} всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1-C_4 -алкілну групу, або у випадку, якщо містяться дві сусідні групи $-CR_9$, обидві групи $-CR_9$ і атоми вуглецю, з яким вони зв'язані, необов'язково утворюють 5-6-членну арильну групу, арильна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або лінійну або розгалужену C_1-C_4 -алкілну групу, за умови, що, якщо m дорівнює 0, R_8 не означає групу $-OR_{13}$.

55 В особливо кращому варіанті здійснення сполука, пропонована в даному винаході, описується формулою (I''),



формула (I'')

у якій X означає атом азоту і Y означає групу $-CR_9$ або Y означає атом азоту і X означає групу CR_9 ;

5 R_3 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, групу $-C(O)OR'$, C_3 - C_4 -циклоалکیلну групу, піридинову групу, піразолову групу або фенільну групу, і ця фенільна група є незаміщеною або заміщена атомом галогену, де R' означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алکیلну групу;

10 R_5 означає атом водню, метильну групу, етильну групу, $-(CH_2)$ -циклопропілну групу; або R_5 разом з R_8 і атомом азоту, з яким зв'язаний R_5 , утворюють:

- 1,4-діазепан-1-ільну групу і ця 1,4-діазепан-1-ільна група є незаміщеною або заміщена групою $-C(O)CH_2CN$, або

- піролідинільну групу і ця піролідинільна група є незаміщеною або заміщена піридинільною групою або групою $C(O)N(CH_2CH_3)_2$;

15 R_6 і R_7 всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алکیلну групу, незаміщену або заміщену C_1 - C_2 -алкоксигрупою;

R_8 разом з R_5 і атомом азоту, з яким зв'язаний R_5 , утворюють зазначену 1,4-діазепан-1-ільну групу або піролідинільну групу; або R_8 означає атом водню, лінійну або розгалужену C_1 - C_5 -алکیلну групу, $-(C_1-C_5-алкіл)-(C_1-C_2-алкокси)$ групу, циклогексильну групу, адамантільну групу, фенільну групу, піридинільну групу, 5,6,7,8-тетрагідрохінолінільну групу, тетрагідропіранільну групу або хроманільну групу, і ці адамантільні, фенільні, піридинільні, тетрагідрохінолінільні, тетрагідропіранільні і хроманільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, групу $-CH_2CN$, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алکیلну групу або C_1 - C_4 -галогеналکیلну групу; або R_8 означає

20 піперидинільну групу, піперазинільну групу, піролідинільну групу або піролідин-2-онову групу, і ці піперидинільні, піперазинільні, піролідинільні і піролідин-2-онові групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алکیلну групу, фенільну групу, піридинільну групу, тριαзолільну групу, тиазолільну групу, групу $-S(O)_2-(CH_2)_nR_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_nOR_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_nR_{10}$, групу $-C(O)-(CH_2)_n-N(R_{10})-(CH_2)_nR_{11}$, групу $-(C_1-C_4-алкіл)-CN$ або $-(C_1-C_4-алкіл)-C(O)NR_{10}R_{11}$, де n дорівнює 0 або 1 і де фенільні, піридинільні, тριαзолільні і тиазолільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алکیلну групу або C_1 - C_4 -галогеналکیلну групу, і де

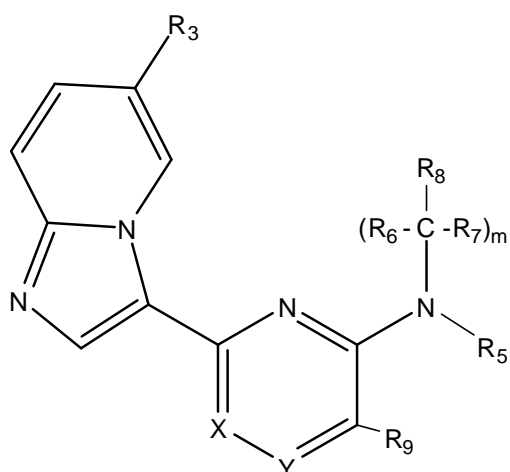
35 - R_{11} означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алکیلну групу, та

- R_{10} означає атом водню; ціаногрупу; лінійну або розгалужену C_1 - C_5 -алکیلну групу; C_1 - C_4 -галогеналکیلну групу; C_1 - C_5 -гідроксальکیلну групу; $-(C_1-C_4-алкіл)(C_1-C_2-алкокси)$ групу; C_3 - C_6 -циклоалکیلну групу, і ця циклоалکیلна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алکیلну групу, C_1 - C_3 -галогеналکیلну групу, групу $-(C_1-C_4-алкіл)-CN$ або фенільну групу; піридинільну групу, і ця піридинільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або ціаногрупу; фенільну групу, і ця фенільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, ціаногрупу, лінійну або

розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу або C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу; піролідинільну групу, і ця піролідинільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або ціаногрупу; піримідинільну групу, і ця піримідинільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що
 5 включає атом галогену, гідроксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу; тiazолільну групу, і ця тiazолільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену, ціаногрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу; імідазолільну групу, $-(C_1-C_5\text{-алкіл})\text{-(фенільну)}$ групу, де фенільна група $-(C_1-C_5\text{-алкіл})\text{-(фенільної)}$ групи є незаміщеною або містить один або більшу
 10 кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або C_1 - C_2 -алкоксигрупу; $-(C_1-C_5\text{-гідроксіалкіл})\text{-(фенільну)}$ групу, де фенільна група $-(C_1-C_5\text{-гідроксіалкіл})\text{-(фенільної)}$ групи є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атом галогену або C_1 - C_2 -алкоксигрупу; 1-тіа-2,3-діазолільну групу, і ця 1-тіа-2,3-діазолільна група є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C_1 - C_3 -алкільних груп;
 15 C_3 -алкільних груп; бензимидазолільну групу, і ця бензимидазолільна група є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю лінійних або розгалужених C_1 - C_3 -алкільних груп; хроманільну групу; 2,2-диметил-1,3-діоксоланову групу; імідазолільну групу; індолільну групу; тетрагідропіранільну групу; тетразолільну групу; триазолільну групу; піразолільну групу, бензоїльну групу або піримідин-2,4(1H, 3H)-діонову групу.

R_9 означає атом водню; атом галогену; ціаногрупу; C_1 - C_4 -галогеналкільну групу; лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу; C_3 - C_4 -циклоалкільну групу; піридинільну групу, і ця піридинільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає гідроксигрупу або C_1 - C_3 -алкоксигрупу; триазолільну групу; тетразолільну групу, і ця тетразолільна група є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю
 25 лінійних або розгалужених C_1 - C_3 -алкільних груп; піролідинільну групу, і ця піролідинільна група є незаміщеною або заміщена однією або більшою кількістю груп $-C(O)OR'_{13}$; піперазинільну групу, і ця піперазинільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу або групу $-S(O)_2R'_{13}$; морфолінільну групу; групу $S(O)_2R_{13}$; групу $-OR_{13}$; групу $-C(O)OR_{13}$; групу $-NR_{13}R_{14}$ або групу $-C(O)\text{-(CH}_2)_n\text{-NR}_{13}R_{14}$; або, якщо Y означає групу R_9 , дві сусідні групи R_9 разом з атомами вуглецю, з яким вони зв'язані, можуть утворювати бензольне кільце; де n дорівнює 0 або 1 і кожний R_{13} і R_{14} незалежно означає атом водню, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу, $-(C_1-C_3\text{-алкіл})\text{-(C}_1\text{-C}_2\text{-алокси)}$ групу, $-(C_1-C_3\text{-алкіл})\text{-(піролідинільну)}$ групу; або $-(C_1-C_3\text{-алкіл})\text{-(морфолінільну)}$ групу; і R'_{13} означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну
 35 групу.

В другому особливо кращому варіанті здійснення сполука, пропонована в даному винаході, описується формулою (I'),



формула (I')

40 де X означає атом азоту і Y означає групу $-CR_9$ або Y означає атом азоту і X означає групу CR_9 ;

R_3 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, групу $COOR'$, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, піридинову групу, піразолову групу або фенільну групу, і ця фенільна група є незаміщеною або

заміщена атомом галогену, де R' означає атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу;

R₃ означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, групу -C(O)OR', C₃-C₄-циклоалкільну групу, піридинову групу, піразолову групу або фенільну групу, і ця фенільна група є незаміщеною або заміщена атомом галогену, де R' означає атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу;

R₅ означає атом водню, метильну групу, етильну групу, -CH₂-циклопропільну групу або R₅ разом з R₈ і атомом азоту, з яким зв'язаний R₅, утворюють 1,4-діазепан-1-ільну групу і ця 1,4-діазепан-1-ільна група є незаміщеною або заміщена групою -C(O)CH₂CN;

R₆ і R₇ всі незалежно означають атом водню або метильну групу;

R₉ означає атом водню, атом галогену або метильну, етильну, піперазинову, піридонову або піридинову групу, і ця піридинова група є незаміщеною або заміщена C₁-C₂-алкоксигрупою, або, якщо Y означає групу R₉, дві сусідні групи R₉ разом з атомами вуглецю, з яким вони зв'язані, можуть утворювати бензольне кільце;

R₈ разом з R₅ і атомом азоту, з яким зв'язаний R₅, утворюють зазначену 1,4-діазепан-1-ільну групу, або R₈ означає атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₅-алкільну, циклогексильну, адамантільну, піранільну, піперидинільну, хроманільну, -(C₁-C₅-алкіл)-фенільну, (C₁-C₅-алкіл)-циклогексильну, -(C₁-C₅-алкіл)-(C₁-C₂-алкоксильну), -A-SO₂-R', -A-A', -A-L-C(O)NR'R'', -A-L-CN, -A-C(O)-N(C₁-C₂-алкіл)-L-CN, -A-C(O)-NR'R'', -A-C(O)-A'', -A-C(O)-R''', -A-CO₂-R', -A-C(O)-L-A''', -A-C(O)-L-CN або групу -A-C(O)-L-O-R', де R' і R'' є однаковими або різними і кожний означає атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, і R''' означає лінійну або розгалужену C₁-C₅-алкільну, C₁-C₂-галогеналкільну або C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, циклогексильні, адамантільні, піранільні, піперидинільні і хроманільні групи є незаміщеними або заміщені атомом галогену або гідроксигрупою, лінійною або розгалуженою C₁-C₂-алкільною або C₁-C₂-алкоксигрупою, і де

L означає лінійну або розгалужену C₁-C₅-алкіленову групу,

A означає піперидинільну або піролідинільну групу, яка є незаміщеною або заміщена C₁-C₂-алкільною групою,

A' означає фенільну або піридинільну групу, яка є незаміщеною або заміщена 1 або 2 атомами галогену або групами CN,

A'' означає піролідинільну, піридинільну, піразолільну або циклопропільну групу, піролідинільні, піридинільні, піразолільні і циклопропільні групи є незаміщеними або заміщені 1 або 2 атомами галогену або ціаногрупами, та

A''' означає імідазолільну групу.

Кращі окремі сполуки, пропонувані в даному винаході, включають:

3-(4-[(1S)-1-фенілетил]аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

3-(4-[(1R)-1-фенілетил]аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

3-[4-(бензиламіно)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

3-(4-[(1S)-2-метокси-1-метилетил]аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

3-[4-[(циклогексилметил)аміно]піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

3-(4-[(2-метоксіетил)аміно]піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

3-(4-[(1-адамантилметил)аміно]піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

3-(4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

3-[5-бром-4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

3-(4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]-5-піперазин-1-іл)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

3-[4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]-5-(2-метоксипіридин-4-іл)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

3-[4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]-5-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

3-(4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]-5-піридин-3-іл)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

3-(4-[(3-фторбензил)аміно]піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

3-(4-[(4-фторбензил)аміно]піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

3-(4-[(2-метилбензил)аміно]піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

трет-бутил-2-[(2-(6-ціаноімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно]метил)піперидин-1-карбоксилат;

3-(4-[(1-ацетилпіперидин-2-іл)метил]аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

3-[4-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

- 3-(4-(8-фторхроман-4-іламіно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-[4-(циклогексиламіно)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[(транс-4-гідроксициклогексил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[(5-гідрокси-2-адамантил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 5 3-{4-[(5-гідрокси-2-адамантил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 2-{4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]хіназолін-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[бензил(метил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-{[(1S)-1-фенілетил]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонова кислота;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(1S)-1-фенілетил]піримідин-4-амін;
 10 транс-4-{[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}циклогексанол;
 3-(4-{[(2S, 7S)-5-гідрокси-2-адамантил]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 N-(2,2-диметилпропіл)-2-імідазо[1,2-а]піридин-3-ілпіримідин-4-амін;
 N-(2,2-диметилпропіл)-2-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-6-піридин-3-ілпіримідин-4-амін;
 15 3-(6-{[(1S)-1-фенілетил]аміно}піразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{6-[(циклогексилметил)аміно]піразин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(1S)-1-фенілетил]піразин-2-амін;
 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(1S)-1-фенілетил]піразин-2-амін;
 (S)-6-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-фенілетил)піразин-2-амін;
 20 6-(6-циклопропілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(1S)-1-фенілетил]піразин-2-амін;
 N-[(1S)-1-фенілетил]-6-(6-піридин-3-ілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піразин-2-амін;
 N-[(1S)-1-фенілетил]-6-(6-піридин-4-ілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піразин-2-амін;
 N-[(1S)-1-фенілетил]-6-[6-(1H-піразол-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піразин-2-амін;
 N-[(1S)-1-фенілетил]-6-(6-фенілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піразин-2-амін;
 25 6-[6-(4-фторфеніл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-[(1S)-1-фенілетил]піразин-2-амін;
 3-(4-{[(3R)-1-(етилсульфоніл)піперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-{[(3R)-1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 30 3-(4-{[(3R)-1-(ціаноацетил)піперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-{[(3R)-1-пропіонілпіперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-[4-{[(3R)-1-[(1-ціаноциклопропіл)карбоніл]піперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 35 3-(4-{[(3R)-1-(метоксіяцетил)піперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-{[(3R)-1-(3-гідрокси-3-метилбутаноїл)піперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-{[(3R)-1-(3,3-диметилбутаноїл)піперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 40 3-(4-{[(3R)-1-(1H-імідазол-4-ілацетил)піперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-[4-{[(3R)-1-[(5-ціанопіридин-2-іл)карбоніл]піперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 45 3-(4-{[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 (3R)-3-{[2-(6-ціаноімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}-N, N-диметилпіперидин-1-карбоксамід;
 50 3-{4-[(3R)-1-{[(2S, 4S)-2-ціано-4-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}піперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-{[(3R)-1-(5-ціанопіридин-2-іл)піперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-{[(3R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)піперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 55 3-{4-[(3R)-1-(ціаноацетил)піперидин-3-іл](метил)аміно}піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-{[(3S)-1-(ціаноацетил)піперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 60 цис-3-(4-{1-(ціаноацетил)-4-метилпіперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-

- карбонітрил;
 цис-3-(4-{1-(етилсульфоніл)-4-метилпіперидин-3-іл}аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-
 а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-{[1-(Етилсульфоніл)-4-метилпіперидин-3-іл](метил)аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-
 5 а]піридин-6-карбонітрил;
 3-((3R)-3-{[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-3-
 оксопропаннітрил;
 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-
 карбоніл)циклопропанкарбонітрил;
 10 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-
 іл]піримідин-4-амін;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(1H-піразол-4-ілкарбоніл)піперидин-3-
 іл]піримідин-4-амін;
 (3R)-N-(ціанометил)-3-{[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}-N-
 15 метилпіперидин-1-карбоксамід;
 2-((3R)-3-{[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-2-
 метилпропанамід;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-метил-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-
 іл]піримідин-4-амін;
 20 (R)-3-(3-((2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)(метил)аміно)піперидин-1-іл)-3-
 оксопропаннітрил;
 (R)-1-(3-((2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)(метил)аміно)піперидин-1-
 карбоніл)циклопропанкарбонітрил;
 3-((3R)-3-{етил[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-3-
 25 оксопропаннітрил;
 N-етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-
 іл]піримідин-4-амін;
 3-((3R)-3-{(циклопропілметил)[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-
 іл]аміно}піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 30 N-(циклопропілметил)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(3,3,3-
 трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін;
 3-((3R)-3-{[5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-3-
 оксопропаннітрил;
 5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-
 35 іл]піримідин-4-амін;
 3-((3R)-3-{[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-
 3-оксопропаннітрил;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метил-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-
 іл]піримідин-4-амін;
 40 3-((3R)-3-{[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піролідин-1-іл)-3-
 оксопропаннітрил;
 3-(4-[4-(ціаноацетил)-1,4-діазепан-1-іл]піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-((3R)-3-{[5-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-3-
 оксопропаннітрил;
 45 3-((3R)-3-{[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-2,2-
 диметилпропаннітрил;
 2-((3R)-3-{[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)ацетамід,
 (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етил)піримідин-4-амін;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піридин-2-ілметил)піримідин-4-амін;
 50 (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-(4-фторфеніл)бутил)піримідин-4-амін;
 (R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)-1-пропілпіролідин-2-он;
 6-фтор-3-(4-(2-(піридин-2-іл)піролідин-1-іл)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин;
 (S)-N, N-діетил-1-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбоксамід;
 (R)-N, N-діетил-1-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-
 55 карбоксамід;
 2-((1r, 4r)-4-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-
 іламіно)циклогексил)ацетонітрил;
 (R)-2-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-
 ілсульфоніл)ацетонітрил;
 60 (R)-4,4,4-трифтор-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-

- іл)бутан-1-он;
 ((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)((1R, 2R)-2-фенілциклопропіл)метанон;
 (R)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-гідрокси-3,3-диметилбутан-1-он;
 5 (R)-2-циклопентил-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етанон;
 (R)-1-(2-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон;
 10 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)етанон;
 (R)-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(1-метилциклогексил)метанон;
 (2,2-дифторциклопропіл)((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метанон;
 15 ((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)((1R, 2S)-2-гідроксициклопентил)метанон;
 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(1H-піразол-1-іл)етанон;
 20 (R)-циклогексил(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метанон;
 (R)-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-іл)метанон;
 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(4-гідроксиметил)феніл)етанон;
 25 (S)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-фенілбутан-1-он;
 (R)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-фенілбутан-1-он;
 30 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-(4-метоксифеніл)пропан-1-он;
 (R)-(5-фтор-2,6-дигідроксипіримідин-4-іл)(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метанон;
 (R)-2-(3-хлорфеніл)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-гідроксіетанон;
 35 (R)-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(піримідин-5-іл)метанон;
 (R)-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(1-(трифторметил)циклобутил)метанон;
 40 (R)-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(1-гідроксициклопропіл)метанон;
 (R)-2-(бензилокси)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етанон;
 (R)-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(1H-індол-2-іл)метанон;
 45 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-5-(4-фторфеніл)пентан-1-он;
 (R)-2-(2-хлорфеніл)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-гідроксіетанон;
 50 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(метиламіно)етанон;
 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(2-метоксіетоксі)етанон;
 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(метилтіазол-4-іл)етанон;
 55 (R)-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанон;
 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(2-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)етанон;
 60 хроман-3-іл((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-

- іл)метанон;
 (R)-N-(2-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-N-метилбензамід;
 (R)-2-(3-хлорфенокси)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етанон;
 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2,2-біс(гідроксиметил)бутан-1-он;
 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(2Н-тетразол-5-іл)етанон;
 N-(1-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-3-іл)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-амін;
 (R)-2-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)тіазол-5-карбонітрил;
 (R)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2,3-дигідроксипропан-1-он;
 (S)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2,3-дигідроксипропан-1-он;
 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іламіно)піролідин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етил)-5-метилпіримідин-4-амін;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N4-((5-фторпіридин-2-іл)метил)піримідин-4,5-діамін;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N4-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін-5-іл)піримідин-4,5-діамін;
 (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N4-(3-метилбутан-2-іл)піримідин-4,5-діамін;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N4-(1-метоксипропан-2-іл)піримідин-4,5-діамін;
 2-((1r, 4r)-4-(5-аміно-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)циклогексил)ацетонітрил;
 (1r, 4r)-4-(5-аміно-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанол;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N4-(1-(5-фторпіридин-2-іл)-2-метоксіетил)піримідин-4,5-діамін;
 (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонова кислота;
 (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбоксамід;
 (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-((1-(5-фторпіридин-2-іл)етил)(метил)аміно)піримідин-5-карбонова кислота;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піридин-3-ілметиламіно)піримідин-5-карбонова кислота;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піридин-3-ілметиламіно)піримідин-5-карбоксамід;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-((5-фторпіридин-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбонова кислота;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-((5-фторпіридин-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбоксамід;
 (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(4-фторфеніл)бутиламіно)піримідин-5-карбонова кислота;
 (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(4-фторфеніл)бутиламіно)піримідин-5-карбоксамід;
 4-((1r, 4r)-4-(ціанометил)циклогексиламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбонова кислота;
 4-((1r, 4r)-4-(ціанометил)циклогексиламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксамід;
 ((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метанон;
 (R)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2,3-дигідроксипропан-1-он;
 (R)-3-(3-(5-аміно-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 (R)-3-(3-(5-циклопропіл-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;

- (R)-4-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбонітрил;
- (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-(метилсульфоніл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- 5 (R)-етил-4-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилат;
- (R)-4-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбонова кислота;
- 10 (R)-4-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксамід;
- (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метоксипіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- 15 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(піперазин-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- 20 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-морфолінопіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- (R)-3-(3-(6-(диметиламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- 25 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетиламіно)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метоксіетиламіно)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- (S)-1-(6-((R)-1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбонова кислота;
- 30 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-метоксипіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- 35 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метоксіетокси)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- (R)-6-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-карбонітрил;
- 40 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2H-тетразол-5-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- 45 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- (R)-6-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-карбонова кислота;
- (R)-6-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-карбоксамід;
- 50 (R)-3-(3-(6-аміно-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- (R)-3-(3-(5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-морфолінопіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- 55 (R)-1-((R)-3-(5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-морфолінопіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2,3-дигідроксипропан-1-он;
- (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-метокси-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
- 60 або фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або N-оксид, або стереоізомер будь-якої із зазначених сполук.

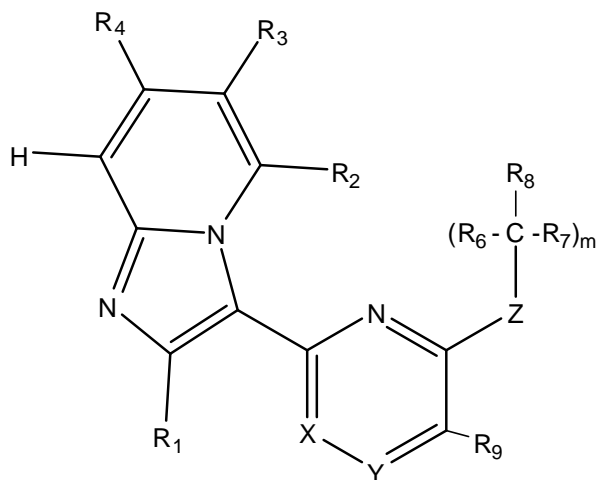
Особливий інтерес становлять:

- 3-(4-((1S)-1-фенілетил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((4-фторбензил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 2-(4-((2,2-диметилпропіл)аміно)хіназолін-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-((1S)-1-фенілетил)піримідин-4-амін;
 N-(2,2-диметилпропіл)-2-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-6-піридин-3-ілпіримідин-4-амін;
 3-((3R)-3-([2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-((3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл)піримідин-4-амін;
 (R)-3-(3-((2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)(метил)аміно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 3-((3R)-3-([5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-((3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл)піримідин-4-амін;
 3-((3R)-3-([2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іл]аміно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метил-N-((3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл)піримідин-4-амін;
 або фармацевтично прийнятна сіль або сольват, або N-оксиди, або стереоізомер будь-якої із зазначених сполук.
 Кращі окремі сполуки, пропонувані в даному винаході, включають:
 3-(4-((1S)-1-фенілетил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((1R)-1-фенілетил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-(бензиламіно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((1S)-2-метокси-1-метилетил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((циклогексилметил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((2-метоксиетил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((1-адамантилметил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((2,2-диметилпропіл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(5-бром-4-((2,2-диметилпропіл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((2,2-диметилпропіл)аміно)-5-піперазин-1-іл)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((2,2-диметилпропіл)аміно)-5-(2-метоксипіридин-4-іл)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((2,2-диметилпропіл)аміно)-5-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((2,2-диметилпропіл)аміно)-5-піридин-3-іл)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((3-фторбензил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((4-фторбензил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((2-метилбензил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 трет-бутил-2-((2-(6-ціаноімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилат;
 3-(4-((1-ацетилпіперидин-2-іл)метил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-(8-фторхроман-4-іламіно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-(циклогексиламіно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((транс-4-гідроксициклогексил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((5-гідрокси-2-адамантил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((5-гідрокси-2-адамантил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 2-(4-((2,2-диметилпропіл)аміно)хіназолін-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((бензил(метил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((1S)-1-фенілетил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонова кислота;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-((1S)-1-фенілетил)піримідин-4-амін;
 транс-4-([2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно)циклогексанол;
 3-(4-((2S, 7S)-5-гідрокси-2-адамантил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;

- N-(2,2-диметилпропіл)-2-імідазо[1,2-а]піридин-3-ілпіримідин-4-амін;
 N-(2,2-диметилпропіл)-2-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-6-піридин-3-ілпіримідин-4-амін;
 3-(6-((1S)-1-фенілетил)аміно)піразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(6-((циклогексилметил)аміно)піразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 5 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-((1S)-1-фенілетил)піразин-2-амін;
 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-((1S)-1-фенілетил)піразин-2-амін;
 (S)-6-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-фенілетил)піразин-2-амін;
 6-(6-циклопропілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-((1S)-1-фенілетил)піразин-2-амін;
 N-((1S)-1-фенілетил)-6-(6-піридин-3-ілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піразин-2-амін;
 10 N-((1S)-1-фенілетил)-6-(6-піридин-4-ілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піразин-2-амін;
 N-((1S)-1-фенілетил)-6-[6-(1H-піразол-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піразин-2-амін;
 N-((1S)-1-фенілетил)-6-(6-фенілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піразин-2-амін;
 6-[6-(4-фторфеніл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-((1S)-1-фенілетил)піразин-2-амін;
 3-(4-((3R)-1-(етилсульфоніл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-
 15 карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-
 карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-(ціаноацетил)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-
 карбонітрил;
 20 3-(4-((3R)-1-пропіонілпіперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-
 карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-[(1-ціаноциклопропіл)карбоніл]піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-
 а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-(метоксіяцетил)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-
 25 карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-(3-гідрокси-3-метилбутаноїл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-
 а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-(3,3-диметилбутаноїл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-
 6-карбонітрил;
 30 3-(4-((3R)-1-(1H-імідазол-4-ілацетил)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-
 а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-[(5-ціанопіридин-2-іл)карбоніл]піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-
 а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-
 35 а]піридин-6-карбонітрил;
 (3R)-3-[[2-(6-ціаноімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]-N, N-диметилпіперидин-1-
 карбоксамід;
 3-(4-((3R)-1-((2S, 4S)-2-ціано-4-фторпіролідин-1-іл)карбоніл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-
 2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 40 3-(4-((3R)-1-(5-ціанопіридин-2-іл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-
 карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-
 6-карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-(ціаноацетил)піперидин-3-іл)(метил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-
 45 карбонітрил;
 3-(4-((3S)-1-(ціаноацетил)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-
 карбонітрил;
 цис-3-(4-{1-(ціаноацетил)-4-метилпіперидин-3-іл}аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-
 карбонітрил;
 50 цис-3-(4-{1-(етилсульфоніл)-4-метилпіперидин-3-іл}аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-
 а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-[[1-(етилсульфоніл)-4-метилпіперидин-3-іл](метил)аміно]піримідин-2-іл)імідазо[1,2-
 а]піридин-6-карбонітрил;
 3-((3R)-3-[[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-іл)-3-
 55 оксопропаннітрил;
 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-
 карбоніл)циклопропанкарбонітрил;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-((3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-
 іл)піримідин-4-амін;
 60 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-((3R)-1-(1H-піразол-4-ілкарбоніл)піперидин-3-

іл]піримідин-4-амін;
 (3R)-N-(ціанометил)-3-[[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]-N-метилпіперидин-1-карбоксамід;
 2-((3R)-3-[[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-іл)-2-метилпропанамід;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-метил-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін;
 (R)-3-(3-((2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)(метил)аміно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 (R)-1-(3-((2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)(метил)аміно)піперидин-1-карбоніл)циклопропанкарбонітрил;
 3-((3R)-3-{етил[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 N-етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін;
 3-((3R)-3-{(циклопропілметил)[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 N-(циклопропілметил)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін;
 3-((3R)-3-[[5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін;
 3-((3R)-3-[[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метил-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін;
 3-((3R)-3-[[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]піролідин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 3-{4-[4-(ціаноацетил)-1,4-діазепан-1-іл]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-((3R)-3-[[5-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 3-((3R)-3-[[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-іл)-2,2-диметилпропаннітрил;
 2-((3R)-3-[[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-іл)ацетамід, або фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або N-оксид, або стереоізомер будь-якої із зазначених сполук.

Даний винахід також відноситься до нових похідних імідазопіридину формули (I) або до їх фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або N-оксиду, або стереоізомеру, або дейтерованої похідної:



(формула I)

у якій m, X, Y, Z і R₁-R₉ є такими, як визначено вище, що не являють собою: 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамінгідроклорид;

- 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(3S)-3-піперидиніл-2-піразинамін;
 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін;
 6-(6-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинамін;
 5 N-(4,4-дифтор-3-піперидиніл)-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинамін, гідрохлорид;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R, 4R)-4-метил-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 N-(3R)-3-піролідиніл-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинамін;
 α,α-диметил-3-[6-[(3R, 4R)-4-метил-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-6-
 метанол;
 10 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метил-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін;
 (2R, 3R)-N-[6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]-2-метил-1-
 азабіцикло[2.2.2]октан-3-амін;
 3-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-5-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразинкарбонітрилформіат;
 3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрил;
 15 N-[(3R, 5S)-5-(дифторметил)-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинамін;
 N-[(3S, 4R)-4-фтор-3-піперидиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинамін;
 N-[(3S, 4S)-4-фтор-3-піперидиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинамін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3S, 4S)-4-метокси-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R, 6S)-6-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамінформіат;
 20 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R, 6R)-6-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамінформіат;
 6-[7-[2-(1-метилетокси)етоксі]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін;
 N-[(3S, 4S)-4-етокси-3-піперидиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинамін;
 N-[(3S, 4S)-4-етоксипіперидин-3-іл]-6-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піразин-2-амін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метокси-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін-2,2,2-
 25 трифторацетат;
 6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін;
 6-(7-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін;
 N-(3R)-3-піперидиніл-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинамін;
 N-(3R)-3-піперидиніл-6-[7-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинамін;
 30 6-(7-етилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін;
 6-[6-(1-метилетил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін;
 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін;
 N-[(3R, 4R)-4-фтор-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинамін;
 6-[5-[(3-метил-3-оксетаніл)метокси]-1H-бензімідазол-1-іл]-N-(3R)-3-піперидиніл-2-
 35 піразинамін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(3S)-3-піролідиніл-2-піразинамін;
 6-(6-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинамін;
 6-(7-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинамін;
 6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинамін;
 40 N-(3R)-3-піролідиніл-6-[7-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинамін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(3-метил-3-піперидиніл)-2-піразинамін;
 6-(6-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинамін;
 6-(7-етилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинамін;
 6-[6-(1-метилетил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинамін;
 45 6-(5-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинамін;
 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3S, 4S)-4-фтор-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 N-[(3R, 5S)-5-(фторметил)-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинамін;
 N-[(3R, 5S)-5-(фторметил)-3-піролідиніл]-6-[7-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-
 піразинамін;
 50 3-[6-[(3R)-піперидин-3-іламіно]піразин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбоксамід;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R, 6R)-6-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 N-[(3R, 5S)-5-(дифторметил)-3-піролідиніл]-6-[7-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-
 піразинамін;
 55 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3S, 4R)-4-фтор-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинамін;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3S, 4S)-4-фтор-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R, 6S)-6-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2R, 3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 60 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2S, 3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;

- 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(3-метилпіролідін-3-іл)піразин-2-амін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(2S, 3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2R, 3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2S, 3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 5 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(2R, 3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 N-(3R)-3-піперидиніл-6-[7-(2,2,2-трифтор-1-метилетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-
 піразинамін;
 6-[7-[1-(метоксиметил)пропоксі]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піперидиніл-2-
 піразинамін;
 10 (1S, 4R, 6R)-N-(6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-6-амін;
 (1S, 4R, 6R)-N-[6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-
 6-амін;
 (1S, 4R, 6R)-N-[6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-6-
 амін;
 15 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R, 4R)-4-метил-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 N-[(3R, 4R)-4-(фторметил)-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинамін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(2S, 3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(2R, 3S)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 N-(3R)-3-піролідиніл-6-[7-(2,2,2-трифтор-1-метилетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-
 20 піразинамін;
 3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-7-ол;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(2R, 3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(2S, 3S)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3S, 4S)-4-метил-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 25 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R, 5R)-5-метил-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 6-[7-(3,3-диметилбутоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін;
 3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-6-метанол;
 6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R, 4R)-4-феніл-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 6-(2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін;
 30 6-[7-[(3-метил-3-оксетаніл)метоксі]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піролідиніл-2-
 піразинамін;
 6-[7-[(3-метил-3-оксетаніл)метоксі]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піперидиніл-2-
 піразинамін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R, 5R)-5-метокси-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 35 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R, 5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R, 5S)-5-[(1-метилетоксі)метил]-3-піролідиніл]-2-
 піразинамін;
 N-(6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-6-амін;
 3-[6-[(1S, 4R, 6R)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-іламіно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-7-
 40 карбонітрил;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2R, 3S)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2R, 3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2S, 3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 3-[6-[(3R)-3-піролідиніламіно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрил;
 45 3-[6-[(3R, 4R)-4-метил-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрил;
 3-[6-[(3R, 5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-7-
 карбонітрил;
 3-[6-[(3R, 5R)-5-метил-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрил;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3S, 4R)-4-метокси-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 50 3-[6-[(3R, 4R)-4-метил-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-7-карбоксамід;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R, 5S)-5-(пропоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 N-[(3R, 5S)-5-(етоксиметил)-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинамін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R, 4R)-4-(1-метилетил)-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3S, 4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 55 N-[(3R, 4R)-4-етил-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинамін;
 N-[(3R, 4R)-4-циклопропіл-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинамін;
 (3R, 5R)-5-[(6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл)аміно]-3-піперидинол;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R, 4R)-4-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R, 4R)-4-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 60 6-(8-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін;

- 6-[7-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-[(3R, 4R)-4-метил-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 N-[(3R, 4R)-4-циклопентил-3-піролідиніл]-6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинамін;
 5 N-[(3R, 4R)-4-циклопропіл-3-піролідиніл]-6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинамін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метокси-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинамін;
 6-[7-[2-(1-метилетокси)етоксі]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинамін;
 10 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метил-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинамін;
 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2S, 3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2R, 3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 N-[(2S, 3R)-2-метил-3-піперидиніл]-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинамін;
 N-[(2R, 3R)-2-метил-3-піперидиніл]-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинамін;
 15 N-[(3R, 4R)-4-метил-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R, 4R)-4-метил-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(4,4-дифтор-3-піперидиніл)-2-піразинамін;
 N-(4,4-дифтор-3-піперидиніл)-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинамін;
 α,α-диметил-3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-6-метанол;
 20 3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-6-амін;
 6-(7-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін;
 6-(7-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R, 5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 (2S, 4R)-4-[(6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл)аміно]-2-піролідинметанол;
 25 N-[(3R, 5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-6-(7-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинамін;
 N-[(3R, 5S)-5-[(1-метилетокси)метил]-3-піролідиніл]-6-(7-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинамін;
 N-[(3R, 5S)-5-(етоксиметил)-3-піролідиніл]-6-(7-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинамін;
 30 6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R, 5S)-5-[(1-метилетокси)метил]-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 N-[(3R, 5S)-5-(етоксиметил)-3-піролідиніл]-6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинамін;
 35 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R, 5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 (2S, 4R)-4-[[6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]аміно]-2-піролідинметанол;
 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R, 5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 40 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-5-метил-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін;
 N-[(3R)-4,4-дифтор-3-піперидиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинамін;
 N-[(3S)-4,4-дифтор-3-піперидиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинамін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3S, 5S)-5-метокси-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3S, 4S)-4-метокси-3-піперидиніл]-2-піразинамін;
 45 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R, 4R)-4-метокси-3-піперидиніл]-2-піразинамінгідрохлорид;
 3-[6-[(2R, 3R)-2-метил-3-піперидиніл]аміно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрил;
 3-[6-[(3R, 4R)-4-циклопропіл-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-[6-[(3R, 4R)-4-циклопропіл-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрил;
 50 (2S, 3S)-N-[6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]-2-метил-1-азабіцкло[2.2.2]октан-3-амін;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R, 5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинамін;
 55 3-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-5-[(3R)-3-піролідиніламіно]-2-піразинкарбонітрил;
 N-(3S)-3-піролідиніл-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинамін;
 2-[[3-[6-[(3R)-3-піролідиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]оксі]-етанол
 (2S)-2-[[3-[6-[(3R)-3-піролідиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]-1-пропанол;
 (2S)-2-[[3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]-1-пропанол;
 60 пропанол;

(2S)-1-[[3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]-2-пропанол;

(2R)-2-[[3-[6-[(3R)-3-піролідиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]-1-пропанол;
2-[[3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]-етанол;

5 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-5-метил-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинамін;

1,1-диметилетиловий ефір (3R)-3-[[6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;

1,1-диметилетиловий ефір (3R)-3-[[6-(6-метоксиімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;

10 1,1-диметилетиловий ефір (3R)-3-[[6-[7-(амінокарбоніл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;

фенілметиловий ефір (3R, 4R)-4-етокси-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;

1,1-диметилетиловий ефір (3R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;

15 1,1-диметилетиловий ефір (3S)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;

1,1-диметилетиловий ефір (3R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-піролідинкарбонової кислоти;

20 1,1-диметилетиловий ефір (3R, 4R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-4-метил-1-піролідинкарбонової кислоти;

1,1-диметилетиловий ефір (3R)-3-[[6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразиніл]аміно]-1-піролідинкарбонової кислоти;

25 1,1-диметилетиловий ефір (3R, 4R)-3-[[6-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразиніл]аміно]-4-метил-1-піролідинкарбонової кислоти;

1,1-диметилетиловий ефір (3R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метил-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;

1,1-диметилетиловий ефір (3R)-3-[[5-ціано-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;

30 метиловий ефір 3-[6-[[3-1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-3-піперидиніл]аміно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти;

1,1-диметилетиловий ефір (2S, 4R)-2-(дифторметил)-4-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-піролідинкарбонової кислоти;

35 фенілметиловий ефір (3R, 4S)-4-фтор-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;

фенілметиловий ефір (3R, 4R)-4-фтор-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;

фенілметиловий ефір (3R, 4R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-4-метокси-1-піперидинкарбонової кислоти;

40 фенілметиловий ефір (2S, 5R)-5-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-2-метил-1-піперидинкарбонової кислоти;

фенілметиловий ефір (2R, 5R)-5-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-2-метил-1-піперидинкарбонової кислоти;

45 1,1-диметилетиловий ефір (3R)-3-[[6-[7-[2-(1-метилетокси)етоксі]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;

1,1-диметилетиловий ефір (3R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метокси-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти.

Зазначені вище сполуки розкриті в WO2010/016005. Звичайно сполуки формули (I) виключають сполуки, розкриті в WO2010/016005, включаючи розкриті в ній солі, сольвати і стереоізмери.

Звичайно сполуки формули (I) не являють собою

6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(3-метоксифеніл)-2-піразинамін;

N-(4-хлорфеніл)-6-(2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинамін;

55 N-(4-бромфеніл)-6-(2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинамін;

N-(4-метоксифеніл)-6-(2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинамін;

1-[4-[[6-(2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]аміно]феніл]-етанон;

N1,N1-диметил-N4-[6-(2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]-1,4-бензолдіамін;

N-(4-йодфеніл)-6-(2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинамін;

60 N-(3-бромфеніл)-6-(2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинамінгідробромід.

Зазначені вище сполуки розкриті в WO2010/002985. Звичайно сполуки формули (I) виключають сполуки, розкриті в WO2010/002985, включаючи розкриті в ній солі, сольвати і стереоізомери.

Звичайно в сполуках формули (I), у якій m , X , Y , Z і R_1 - R_9 є такими, як визначено вище, за умови, що, якщо Y означає атом азоту і X означає групу $-CR_9$, то;

якщо R_8 означає 5-6-членну гетероциклічну групу, що містить 1 атом азоту, й цей атом азоту не зв'язаний із фрагментом $-Z-(CR_6R_7)_m-$, зазначений атом азоту містить замісник, що не являє собою трет-бутоксикарбонільну групу або бензилоксикарбонільну групу; та

якщо R_8 означає фенільну групу, m означає ціле число, що дорівнює від 1 до 3.

В одному варіанті здійснення даного винаходу сполуки загальної формули (I) можна одержати за допомогою наступних шляхів синтезу, представлених на фіг. 1.

Сполуки формули (I) (у якій X або Y означає атом азоту, атом, що залишився, означає групу CR_{11}) можна одержати безпосередньо із сполук формули (II) шляхом обробки сполуки формули (II) відповідним активуючим реагентом, таким як бензотриазоліокси-трис-(диметиламіно)фосфонігексафторфосфат, за присутності придатної основи, такої як 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, при температурах в діапазоні від 25 до 80°C в придатному розчиннику, такому як N , N' -диметилформамід, за присутності нуклеофільного реагенту типу (IV), за методикою, що описана в літературі (J. Org. Chem. 2007, 72 (26), 10194–10210). Альтернативно, сполуки формули (II) спочатку можна перетворити на хлорвмісні гетероароматичні сполуки формули (III), шляхом обробки сполуки формули (II) придатним хлоруючим реагентом, наприклад, оксихлоридом фосфору(V) або хлоридом фосфору(V), при температурах в діапазоні від 25°C до температури кипіння. Сполуки формули (III) потім можна перетворити на сполуки формули (I) за реакцією з придатним нуклеофільним реагентом формули (IV), таким як амін, за присутності основи, такої як N , N' -діізопропілетиламін або триетиламін, в розчиннику, такому як N , N' -диметилформамід, етанол або тетрагідрофуран, при температурах в діапазоні від температури оточуючого середовища до температури кипіння із застосуванням або без застосування мікрохвильового випромінювання. В окремому випадку, коли $Z=NR_5$, сполуки формули (I) також можна одержати за реакцією хлорпохідних формули (III) з амінами формули (IV) за присутності придатного каталізатора, такого як трис(добензиліденацетон)дипаладій(0), ліганду, такого як 2'-(дициклогексилфосфіно)- N , N' -диметилбіфеніл-2-амін, і основи, наприклад, трет-бутоксиду натрію, в розчиннику, такому як толуол, при температурі в діапазоні від 80°C до температури кипіння. Сполуки загальної формули (II) можна одержати, як це проілюстровано на фіг. 2.

Обробка 2-амінопіридинів формули (V) галогенпохідними формули (VI), у якій $X=Cl$ або Br , за присутності основи, наприклад, гідрокарбонату натрію, в придатному розчиннику, такому як ацетонітрил або пропан-2-ол, при температурах в діапазоні від температури оточуючого середовища до температури кипіння дає імідазо[1,2-а]піридини формули (VII). Реакція сполук формули (VII) з хлорпохідними формули (VIII) за умов каталізованої паладієм реакції сполучення із застосуванням придатного каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), або каталітично активних сполук, що утворилися із суміші ацетат паладію(II)/трифенілфосфін за присутності основи, наприклад, ацетату калію або карбонату калію, в розчиннику, такому як діоксан, етанол або N , N' -диметилацетамід або їх суміш, при температурах в діапазоні 100-160°C із застосуванням або без застосування мікрохвильового випромінювання дає сполуки формули (IX). В окремому випадку, коли $R_{10}=Me$, обробка метокси похідних формули (IX) придатним реагентом, таким як утворюваний за реакцією триметилсилілхлориду і йодиду натрію в придатному розчиннику, такому як ацетонітрил, при кип'ятінні зі зворотним холодильником або з гідроксидом калію в етанолі при нагріванні мікрохвильовим випромінюванням дає цільові сполуки формули (II).

В окремому випадку формули (II), у якій $R_1=H$, $X=N$ і $Y=CR_{11}$, сполуки субформули (II-a) можна одержати за альтернативною схемою синтезу, що представлена на фіг. 3.

Імідазо[1,2-а]піридин-3-карбонітрили формули (X) можна одержати шляхом обробки 2-амінопіридинів формули (V) 3-метоксиакрилонітрилом за присутності N -бромсукциніміду в придатному розчиннику, такому як суміш діоксан/вода, при температурах в діапазоні від температури оточуючого середовища до температури кипіння. Ціанопохідні формули (X) можна перетворити на відповідні амідини формули (XI) спочатку шляхом одержання відповідного імідату за реакцією з алкокси похідними, такими як метоксид натрію або етоксид натрію, в придатному спиртовому розчиннику при температурах в діапазоні від 0°C до температури кипіння з наступним добавлянням хлориду амонію або гідроксиду амонію або шляхом обробки придатною кислотою Льюїса, такою як триметилалюміній, з наступним добавлянням хлориду амонію в придатному розчиннику, такому як толуол при температурах в діапазоні від 60°C до

температури кипіння. Амідини формули (XI) можна ввести в реакцію з ненасиченими складними ефірами формули (XII) (у якій R_{12} означає -OH, -OMe, -OEt або -NMe₂) і одержати піримідин-4-они формули (II-a). Такі реакції можна провести за присутності придатної основи, такої як етоксид натрію, триетиламін або карбонат натрію, в розчиннику, такому як етанол, ізопропанол, тетрагідрофуран або вода, при температурах в діапазоні від температури оточуючого середовища до температури кипіння із застосуванням або без застосування мікрохвильового випромінювання.

В окремому випадку формули (I), у якій $X=N$, $Y=C-OMe$ і $R_9=CF_3$, сполуки субформули (I-a) можна одержати із 4-фторпіримідинів формули (XIII) шляхом обробки нуклеофільним реагентом формули (IV), таким як амін, в придатному розчиннику, такому як етанол, при температурі оточуючого середовища. 4-Фторпіримідини формули (XIII) можна одержати за реакцією амідинів формули (XI) з 1,3,3,3-тетрафтор-1-метокси-2-(трифторметил)проп-1-еном за присутності придатної основи, такої як гідроксид натрію, при температурі оточуючого середовища в придатній суміші розчинників, такий як метиленхлорид/вода.

В другому окремому випадку сполуки субформули (I-b) (утвореної із формули (I), у якій $X=N$ і $Y=CR_{11}$) можна одержати, як це проілюстровано на фіг. 4.

Обробка гідроксипіридонів формули (II-b) придатним хлоруючим реагентом, наприклад, оксихлоридом фосфору(V) при температурах в діапазоні від 40°C до температури кипіння дає дихлорпіримідини формули (XIV). Сполуки формули (XIV) можна ввести в реакцію з бороновими кислотами формули (XV) за умов проведення реакції Судзуки-Міяура (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457) і одержати сполуки формули (XVI). Такі реакції можна каталізувати придатним паладієвим каталізатором, таким як комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1), в розчиннику, такому як 1,4-діоксан, за присутності основи, такої як карбонат цезію, при температурах в діапазоні від 80°C до температури кипіння із застосуванням або без застосування мікрохвильового випромінювання. Хлорпіридини формули (XVI) потім можна перетворити на сполуки субформули (I-b) за реакцією з придатним нуклеофільним реагентом формули (IV), таким як амін, за присутності основи, такої як N, N'-діізопропілетиламін, в розчиннику, такому як N, N'-диметилформамід, при температурах в діапазоні від температури оточуючого середовища до 120°C.

В ще одному окремому випадку сполуки субформули (I-c) (утвореної із формули (I), у якій $X=N$ і $Y=C-OR_{13}$) можна одержати, як це проілюстровано на фіг. 5.

Дихлорпохідні формули (XIV) спочатку можна перетворити на сполуки формули (XVII) за реакцією з нуклеофільним реагентом формули (IV) за присутності основи, такої як N, N'-діізопропілетиламін або триетиламін, в розчиннику, такому як N, N'-диметилформамід, етанол або тетрагідрофуран, при температурах в діапазоні від температури оточуючого середовища до температури кипіння. Обробка спиртів формули (XVIII) придатною основою, такою як гідрид натрію, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурах в діапазоні від 0°C до температури оточуючого середовища дає проміжні алкоксипохідні, які можна ввести в реакцію з хлорпіридинами формули (XVII) в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурах в діапазоні від температури оточуючого середовища до температури кипіння і одержати сполуки субформули (I-c). Альтернативно, сполуки субформули (I-c) можна одержати за реакцією хлорпохідних формули (XIV) з алкоксипохідними, утвореними із спиртів формули (XVIII), і одержати сполуки формули (XIX) з наступною реакцією сполуки формули (XIX) з придатним нуклеофільним реагентом формули (IV) за присутності основи, такої як N, N'-діізопропілетиламін або триетиламін, в розчиннику, такому як N, N'-диметилформамід, етанол або тетрагідрофуран, при температурах в діапазоні від температури оточуючого середовища до температури кипіння.

В ще одному окремому випадку сполуки субформули (I-d) (утвореної із формули (I), у якій $X=N$ і $Y=C-NR_{14}R_{15}$) можна одержати, як представлено на фіг. 6.

Реакція дихлорпіримідинів формули (XIV) з амінами формули (XX) за присутності основи, такої як триетиламін, в розчиннику, такому як етанол, при кип'ятінні зі зворотним холодильником дає сполуки формули (XXI). Сполуки формули (XXI) можна перетворити на сполуки субформули (I-d) за реакцією з нуклеофільними реагентами формули (IV) за присутності основи, такої як N, N'-діізопропілетиламін або триетиламін, в розчиннику, такому як N, N'-диметилформамід, етанол або тетрагідрофуран, при температурах в діапазоні від температури оточуючого середовища до температури кипіння. Альтернативно, сполуки формули (I-d) можна одержати шляхом обробки хлорпіримідинів формули (XVII) амінами формули (XX) за присутності основи, такої як N, N'-діізопропілетиламін або карбонат цезію, в розчиннику, такому як N, N'-диметилформамід або N-метилпіролідон, при температурах в діапазоні від 60 до 140°C із

застосуванням або без застосування мікрохвильового випромінювання.

В інших окремих випадках сполуки субформули (I-e), (I-f), (I-g) і (I-h), в яких $X=N$ і $Y=C-CN$, C-тетразол, C-COOH, C-CONR₁₄R₁₅ відповідно, можна одержати, як це проілюстровано на фіг. 7.

Обробка хлорпіримідинів формули (XVII) джерелом ціанід-іону, таким як ціанід цинку(II) за присутності паладієвого каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), в придатному розчиннику, такому як N, N'-диметилформамід, при температурах в діапазоні від 80 до 130°C дає ціанопохідні субформули (I-e). Нітрили субформули (I-e) можна перетворити на тетразоли субформули (I-f) за реакцією з азидотриметилстананом в придатному розчиннику, такому як толуол, при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Альтернативно, обробка ціанопохідних субформули (I-e) придатною основою, такою як гідроксид натрію в суміші розчинників, такий як метанол/вода, при 100°C в герметизованій пробірці з обробкою мікрохвильовим випромінюванням дає карбонові кислоти субформули (I-g). Сполуки субформули (I-g) можна перетворити на аміді субформули (I-h) шляхом обробки придатним активуючим реагентом, таким як суміш 1-гідроксибензотриазолгідрат/N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімідгідроклорид в розчиннику, такому як N, N'-диметилформамід, при температурі оточуючого середовища за присутності аміну формули (XX).

Сполуки загальної формули (I) можна одержати по іншій схемі синтезу, що представлена на фіг. 8.

Обробка дихлорованих гетероароматичних сполук формули (XXII) нуклеофільними реагентами формули (IV) за присутності основи, такої як N, N'-діізопропілетиламін, в апротонному розчиннику, такому як N, N'-диметилформамід, при температурах в діапазоні від температури оточуючого середовища до температури кипіння дає сполуки формули (XXIII). Реакція сполук формули (XXIII) з зазначеними вище проміжними продуктами формули (VII) із застосуванням придатного каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), або каталітично активних сполук, що утворилися із суміші ацетат паладію(II)/трифенілфосфін за присутності основи, наприклад, ацетату калію або карбонату калію, в розчиннику, такому як діоксан, етанол або N, N'-диметилацетамід або суміш цих розчинників, при температурах в діапазоні від 100-160°C із застосуванням або без застосування мікрохвильового випромінювання дає цільові сполуки формули (I).

В окремому випадку сполук формули (I), у якій R₃ або R₉ означає атом галогену, наступна реакція з придатною бороновою кислотою або боронатом за умов проведення реакції Судзуки-Міяура (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457) дає сполуки формули (I), у якій відповідний атом галогену в R₃ або R₉ замінений на аліфатичний, ароматичний або гетероароматичний залишок. Таку реакцію можна каталізувати придатним паладієвим каталізатором, таким як тетракіс(трифенілфосфіно)паладій(0), в розчиннику, такому як 1,4-діоксан, за присутності основи, такої як карбонат калію, при температурі в діапазоні від 80-110°C. Альтернативно, сполуки формули (I), у якій R₃ або R₉ означає атом галогену, можна ввести в наступну реакцію з придатним аміном за присутності придатного паладієвого каталізатора і одержати сполуки формули (I), у якій відповідний атом галогену в R₃ або R₉ замінений на амінний залишок. Таку реакцію можна каталізувати придатним паладієвим каталізатором, утвореним, наприклад, із трис(дибензиліденацетон)дипаладію(0) і біфеніл-2-ілди-трет-бутилфосфіну в розчиннику, такому як толуол, за присутності основи, такої як трет-бутоксид натрію, при температурі в діапазоні від 80-150°C із застосуванням або без застосування мікрохвильового випромінювання.

В другому окремому випадку сполуки формули (I), у якій R₉ означає атом водню, можна ввести в наступну реакцію з галогенуючим реагентом, таким як N-бромсукцинімід або молекулярний бром в розчиннику, такому як оцтова кислота або N, N'-диметилформамід, і одержати сполуки формули (I), у якій R₉ тепер означає галогенідний залишок.

В ще одному окремому випадку сполуки формули (I), у якій Z=NR₅ і R₅ означає атом водню, можна ввести в наступну реакцію з придатною основою, такою як гідрид натрію, в розчиннику, такому як N, N'-диметилформамід, потім додати алкілюючий реагент, такий як метилйодид, при температурах в діапазоні від 0°C до температури кипіння і одержати сполуки формули (I), у якій R₅ тепер означає алкільну групу.

В ще одному окремому випадку у сполуки формули (I), у якій залишок у R₆, R₇, R₈, R₉ або R₁₁ (в окремому випадку, коли Y=CR₁₁) містить, частково, амінний фрагмент, що містить придатну захисну групу, таку як трет-бутоксикарбоніл (BOC), бензилоксикарбоніл (CBZ) або п-метоксибензил (PMB), можна видалити захисну групу амінного фрагмента за стандартних умов (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, ISBN: 0471697540). Потім в відповідний вільний амін за стандартних умов можна ввести додаткові функціональні групи і одержати відповідні аміді, сульфонаміді, сечовини і N-алкіловані і -ариловані аміни.

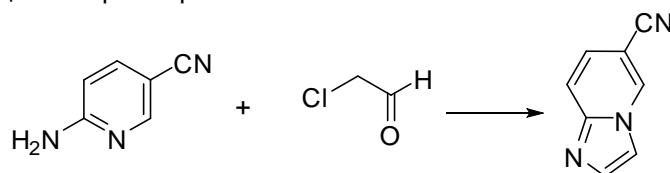
В ще одному окремому випадку із сполуки формули (I), у якій залишок у R₆, R₇, R₈, R₉ або R₁₁ (в окремому випадку, коли Y=CR₁₁) містить фрагмент карбонової кислоти, що містить придатну захисну групу, таку як метоксигрупа, можна видалити захисну групу фрагмента карбонової кислоти за стандартних умов (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, ISBN: 0471697540). Потім в відповідну карбонову кислоту за стандартних умов можна ввести

додаткові функціональні групи й одержати відповідні аміді.
В ще одному окремому випадку сполуки формули (I), у якій залишок у R₉ означає нітрогрупу, можна відновити в відповідні первинні аміни шляхом обробки придатним відновним реагентом, таким як хлорид олова(II), в розчиннику, такому як етанол, при температурах в діапазоні від 20-100 °C або воднем при атмосферному тиску із застосуванням придатного каталізатора, такого як паладій або платина на вугіллі, в розчиннику, такому як етанол або метанол, при температурі оточуючого середовища.

Синтези сполук, пропонованих в даному винаході, і проміжних продуктів, призначених для використання в синтезах, проілюстровані за допомогою наведених нижче прикладів (1-186) (включаючи приклади препаратів (препарати 1-97)) і наведені в такому порядку, щоби представити спеціалісту в даній галузі техніки достатньо ясно і повне роз'яснення даного винаходу, але їх не слід розглядати як обмежуючі важливі відмітні ознаки його об'єкта, представленого в попередніх частинах даного опису.

Препарат 1

Імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



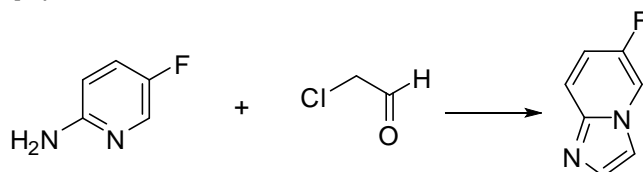
Розчин 6-амінонікотинонітрилу (10 г, 80 ммоль) в ацетонітрилі (300 мл) обробляли 50 % водним розчином 2-хлорацетальдегіду (26,4 мл, 210 ммоль). Суміш перемішували і кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 6 год. суміш охолоджували до кімнатної температури. Суміш концентрували до невеликого об'єму (приблизно 100 мл), обробляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію до нейтральної реакції і потім екстрагували дихлорметаном (2×300 мл). Органічний шар сушили (MgSO₄) та упарювали і залишок перемішували з діетиловим ефіром (200 мл), фільтрували і сушили в вакуумі й одержували цільову сполуку (22,54 г, 94 %) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини.

MCHP (мас-спектрометрія низького розрізнення) (m/z): 144 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 7,29 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,61-8,62 (m, 1H).

Препарат 2

6-Фторімідазо[1,2-а]піридин



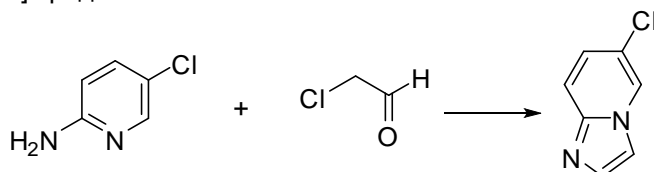
Одержували у вигляді коричневої твердої речовини (93 %) із 5-фторпіридин-2-аміну і 2-хлорацетальдегіду (50 % в воді) за експериментальною методикою, що описана для препарату 1.

MCHP (m/z): 137 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 7,12 (m, 1H), 7,57-7,67 (m, 2H), 7,70 (bs, 1H), 8,04-8,13 (m, 1H).

Препарат 3

6-Хлорімідазо[1,2-а]піридин



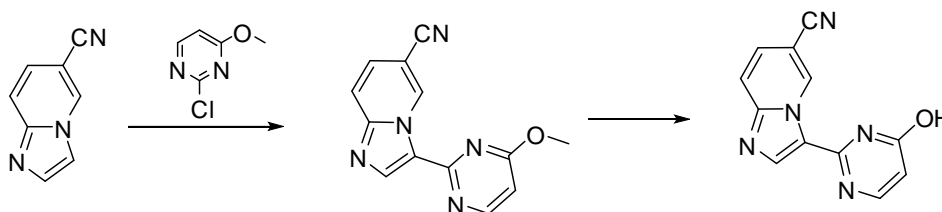
Одержували у вигляді коричневої твердої речовини (71 %) із 5-хлорпіридин-2-аміну і 2-хлорацетальдегіду (50 % в воді) за експериментальною методикою, що описана для препарату 1, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (1:1 гексани/етилацетат).

МСНР (m/z): 153 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 7,13 (d, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

Препарат 4

3-(4-Гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрил



5

а) 3-(4-Метоксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрил

Азот при перемішуванні пропускали впродовж 5 хв через суміш 2-хлор-4-метоксипіримідину (1,14 г, 7,9 ммоль), імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрилу (препарат 1, 0,75 г, 5,2 ммоль), карбонату калію (1,45 г, 10,5 ммоль) і трифенілфосфіну (0,55 г, 2,1 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і етанолі (5 мл) в посудині для мікрохвильової печі. Потім добавляли ацетат паладію(II) (0,24 г, 1,1 ммоль) і посудину герметизували і обробляли мікрохвильовим випромінюванням впродовж 2 год. при 150 °С. Реакцію повторювали ще 5 разів при таких же умовах і 6 продуктів об'єднували і розчинник випарювали. Залишок переносили в суміш етилацетату і води і фільтрували для видалення нерозчинної чорної твердої речовини. Органічний шар відокремлювали і екстрагували 2М водним розчином хлористоводневої кислоти (3×80 мл). Об'єднаний водний шар промивали діетиловим ефіром і потім обробляли твердим гідрокарбонатом натрію до рН, що дорівнює приблизно 6. Тверду речовину, що утворилася відфільтровували і сушили в вакуумі й одержували першу порцію цільової сполуки (2,65 г). Нерозчинну чорну тверду речовину обробляли 2М водним розчином хлористоводневої кислоти (2×60 мл) і фільтрували. Водний розчин обробляли твердим гідрокарбонатом натрію до рН, що дорівнює приблизно 6. Тверду речовину, що утворилася фільтрували і сушили в вакуумі й одержували другу порцію цільової сполуки (0,77 г). Сумарний вихід = 3,42 г (43 %).

МСНР (m/z): 252 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMCO-d₆) (DMCO - диметилсульфоксид): 4,08 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,39 (bs, 1H).

б) 3-(4-Гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрил

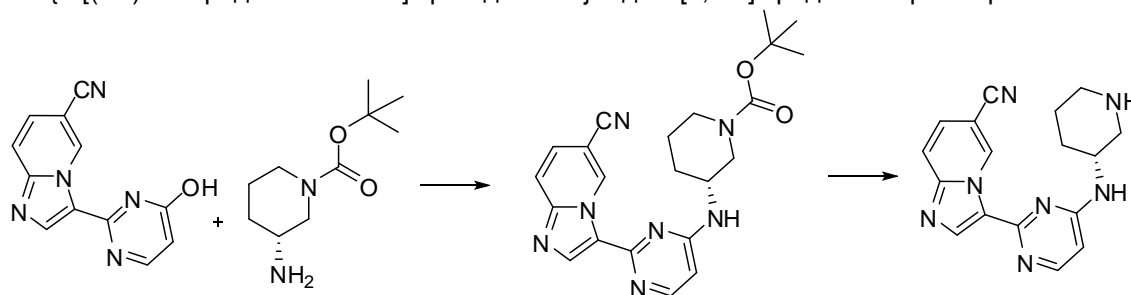
Йодид натрію (11,8 г, 78,6 ммоль) при перемішуванні добавляли до суспензії 3-(4-метоксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4а, 3,3 г, 13,1 ммоль) в ацетонітрилі (135 мл). Добавляли хлортриметилсилан (9,9 мл, 78,0 ммоль) і суміш нагрівали в герметизованій пробірці при 80 °С впродовж 24 год. і потім охолоджували до температури оточуючого середовища. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок суспендували в воді. Добавляли насичений водний розчин тіосульфату натрію до зникнення темного забарвлення і утворення блідо-коричневої твердої речовини. Тверду речовину відфільтровували, промивали додатковою кількістю насиченого розчину тіосульфату натрію і води і сушили в вакуумі й одержували цільову сполуку (3,2 г, 99 %) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини.

МСНР (m/z): 238 (M+1)⁺, 236 (M-1)⁻.

¹H-ЯМР δ (DMCO-d₆): 6,42 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,43 (s, 1H).

Препарат 5

3-{4-[(3R)-Піперидин-3-іламіно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрил



а) трет-бутил-(3R)-3-{[2-(6-ціаноімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-карбоксилат

(Бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонійгексафторфосфат (0,480 г, 1,09 ммоль) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,187 мл, 1,25 ммоль) при перемішуванні послідовно добавляли до розчину 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b, 0,2 г, 0,84 ммоль) в N, N'-диметилформаміді (3 мл). Після перемішування впродовж 15 хв при температурі оточуючого середовища по краплям добавляли трет-бутил-

(3R)-3-амінопіперидин-1-карбоксилат (0,418 г, 2,09 ммоль) і суміш перемішували впродовж ще 16 год. при температурі оточуючого середовища. Після добавлення води і екстракції етилацетатом органічний шар промивали водою, 4 % водним розчином гідрокарбонату натрію, розсоллом, сушили (MgSO_4) і випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 99:1 до 98:2 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку (70 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

МСНР (m/z): 420 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMCO-d_6): 0,92-1,65 (m, 15H), 3,66-4,04 (m, 3H), 6,29-6,69 (m, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,12-8,33 (m, 1H), 8,40-8,68 (m, 1H), 10,28-10,61 (m, 1H).

б) 3-{4-[(3R)-Піперидин-3-іламіно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил

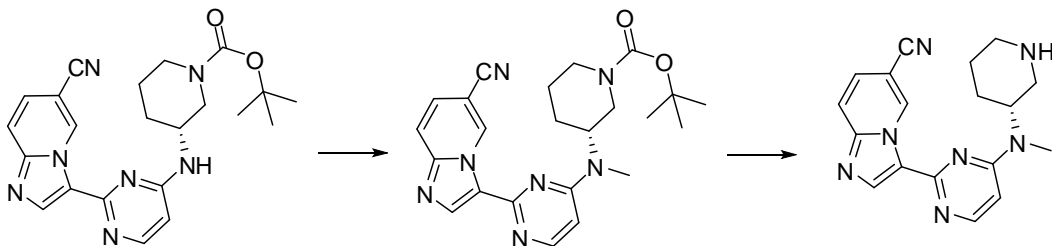
Трифтороцтову кислоту (1,0 мл, 12 ммоль) по краплям добавляли до розчину трет-бутил-(3R)-3-[[2-(6-ціаноімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (препарат 5a, 0,25 г, 0,6 ммоль) в дихлорметані (5 мл) і суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж 1 год. Після завершення реакції добавляли воду і суміш нейтралізували твердим гідрокарбонатом натрію і потім екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили (MgSO_4) та упарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (96:4 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку (99 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МСНР (m/z): 320 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMCO-d_6): 1,08-1,87 (m, 4H), 2,01 (bs, 1H), 2,55-3,35 (m, 4H), 4,13 (bs, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,49-7,79 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,21 (bs, 1H), 8,55 (bs, 1H), 10,44 (bs, 1H).

Препарат 6

(R)-3-(4-(Метил(піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



а) трет-бутил-3-[[2-(6-ціано-1,8a-дигідроімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл](метил)аміно]піперидин-1-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 0,31 г, 7,75 ммоль) при перемішуванні порціями добавляли до розчину (R)-трет-бутил-3-(2-(6-ціаноімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (препарат 5a, 1,67 г, 3,9 ммоль) в N, N'-диметилформаміді (15 мл). Після припинення виділення водню добавляли метилйодид (0,48 мл, 7,7 ммоль) і реакційну суміш перемішували впродовж ночі при температурі оточуючого середовища. Розчинник видаляли і залишок піддавали розподілу між етилацетатом і водою. Органічний шар сушили (MgSO_4) та упарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (0,26 г, 16 %) у вигляді масла.

МСНР (m/z): 434 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl_3): 1,39-1,65 (m, 9H), 1,64-2,08 (m, 4H), 2,64-2,89 (m, 1H), 3,09 (bs, 3H), 4,18 (bs, 2H), 6,41-6,48 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,65 (bs, 1H), 10,55 (bs, 1H).

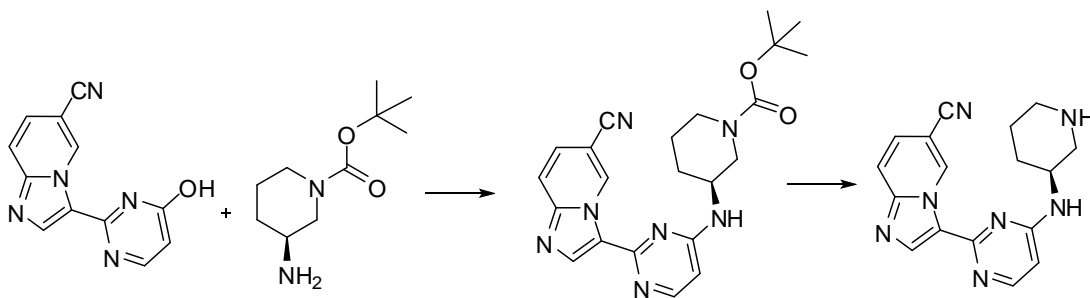
б) (R)-3-(4-(Метил(піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил

Одержували як тверду речовину (60 %) із (R)-трет-бутил-3-((2-(6-ціаноімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)(метил)аміно)піперидин-1-карбоксилату (препарат 6a) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5b.

МСНР (m/z): 334 (M+1)⁺.

Препарат 7

3-{4-[(3S)-Піперидин-3-іламіно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



а) трет-бутил-(3S)-3-{[2-(6-ціаноімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-карбоксилат

Одержували у вигляді коричневої твердої речовини (66 %) із 3-(4-гідроксіпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і трет-бутил-(3S)-3-амінопіперидин-1-карбоксилату за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a. Після завершення реакції суміш піддавали розподілу між водою і етилацетатом. Органічний шар промивали водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, розсоллом, сушили (MgSO₄) та упарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 98:2 до 96:4 дихлорметан/метанол).

MCHP (m/z): 420 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,60 (s, 9H), 6,30 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,55 (s, 1H).

б) 3-{4-[(3S)-Піперидин-3-іламіно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил

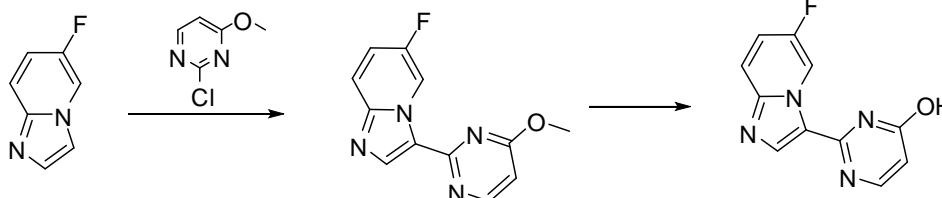
Одержували як тверду речовину (98 %) із трет-бутил-(3S)-3-{[2-(6-ціаноімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-карбоксилату (препарат 7a) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5b

MCHP (m/z): 320 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 2,91 (s, 2H), 3,23 (dt, 1H), 5,70 (s, 1H), 6,40-6,12 (m, 1H), 7,45-7,30 (m, 1H), 7,88-7,67 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Препарат 8

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-ол



а) 6-Фтор-3-(4-метоксіпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин

2-Хлор-4-метоксіпіримідин (7,0 г, 48 ммоль) і 6-фторімідазо[1,2-а]піридин (препарат 2, 4,40 г, 32 ммоль) вводили в реакцію за експериментальною методикою, що описана для препарату 4a. До неочищеної реакційної суміші добавляли етилацетат і суспензію фільтрували через целіт®. Фільтрат промивали водою і декілька разів екстрагували 2M водним розчином хлористоводневої кислоти. Об'єднаний водний шар промивали діетиловим ефіром і потім нейтралізували 8M водним розчином гідроксиду натрію. Продукт екстрагували хлороформом і органічну фазу сушили (MgSO₄) та упарювали і одержували цільову сполуку (90 %) у вигляді сірої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

MCHP (m/z): 245 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 4,11 (s, 3H), 6,58 (d, 1H), 7,60 (q, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,98 (dd, 1H).

б) 2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-ол

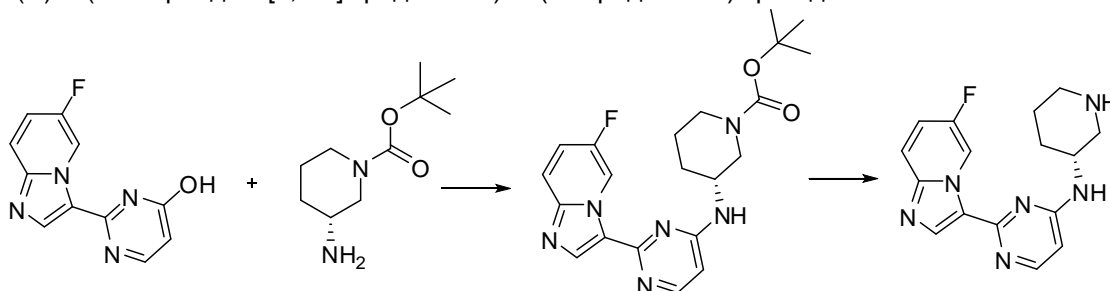
До розчину 6-фтор-3-(4-метоксіпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (препарат 8a, 1,5 г, 6,1 ммоль) в етанолі (10 мл) добавляли 35 % водний розчин гідроксиду калію (9,8 мл, 61,3 ммоль). Реакційну суміш обробляли мікрохвильовим випромінюванням впродовж 1 год. при 120 °C. Органічний розчинник видаляли при зниженому тиску і водну фазу нейтралізували 5M розчином хлористоводневої кислоти. Осад відфільтровували, промивали водою і сушили і одержували цільову сполуку (70 %) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 231 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 6,31 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,73 (bs, 1H), 9,94 (bs, 1H), 12,75 (s, 1H).

Препарат 9

5 (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін



a) трет-бутил-(3R)-3-((2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (65 %) із 2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-олу (препарат 8b) і (R)-трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

15 МСНР (m/z): 413 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,44 (s, 9H), 2,13-1,53 (m, 4H), 3,65-3,23 (m, 4H), 5,14 (s, 1H), 6,24 (d, 1H), 7,23 (ddd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,99 (s, 1H).

b) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін

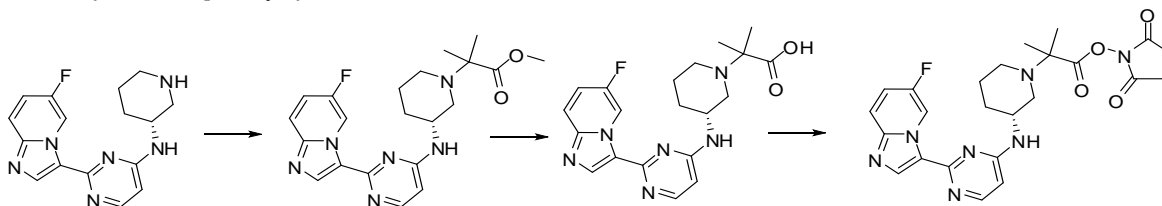
Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (70 %) із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (препарат 9a) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5b.

МСНР (m/z): 313 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,65 (dd, 2H), 1,90-1,71 (m, 3H), 2,00-1,89 (m, 2H), 2,88 (d, 3H), 5,57 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,98 (dd, 1H).

25 Препарат 10

1-[[2-((3R)-3-[[2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно)піперидин-1-іл]-2-метилпропаноїл]окси]піролідин-2,5-діон



a) Метил-2-((3R)-3-[[2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно)піперидин-1-іл)-2-метилпропаноат

Розчин (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (препарат 9b, 0,100 г, 0,32 ммоль), етил-2-бром-2-метилпропаноату (0,137 г, 0,70 ммоль) і карбонату калію (0,066 г, 0,48 ммоль) в N, N'-диметилформаміді (1 мл) перемішували і нагрівали при 80°C. Через 16 год. до реакційної суміші добавляли воду і суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили (MgSO₄) та упарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (0,090 г, 66 %) як тверду речовину.

МСНР (m/z): 413 (M+1)⁺.

b) 2-((3R)-3-[[2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно)піперидин-1-іл)-2-метилпропанова кислота

Гідроксид калію (0,028 г, 0,42 ммоль) при перемішуванні добавляли до розчину (R)-етил-2-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-метилпропаноату (препарат 10a, 0,090 г, 0,21 ммоль) в метанолі (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і потім нагрівали при 50°C і перемішували впродовж ще 24

год. Суміш нейтралізували 2М водним розчином хлористоводневої кислоти і потім екстрагували хлороформом. Органічний шар сушили (MgSO_4) та упарювали і одержували цільову сполуку (0,050 г, 60 %) у вигляді масла, яке використовували без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 399 ($M+1$)⁺.

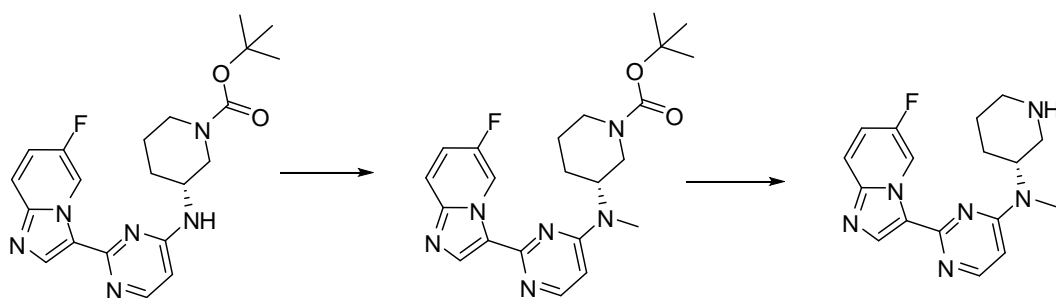
- 5 с) 1-{{2-((3R)-3-{{2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл}аміно}піперидин-1-іл)-2-метилпропанол}окси}піролідин-2,5-діон

N-Гідроксисукцинімід (0,016 г, 0,14 ммоль) і 1,3-діізопропілкарбодіїмід (0,022 мл, 0,14 ммоль) при перемішуванні послідовно добавляли до охолодженого (баня з льодом) розчину (R)-2-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-метилпропанової
10 кислоти (препарат 10b, 0,050 г, 0,13 ммоль) в N, N'-диметилформаміді (1 мл). Після перемішування впродовж ночі при температурі оточуючого середовища до реакційної суміші добавляли воду і суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили (MgSO_4) та упарювали і одержували неочищену цільову сполуку (0,050 г) у вигляді масла, яке використовували без додаткового очищення.

15 МСНР (m/z): 496 ($M+1$)⁺.

Препарат 11

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-метил-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін



- 20 а) (R)-трет-бутил-3-((2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)(метил)аміно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували із трет-бутил-(3R)-3-((2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)окс)аміно)піперидин-1-карбоксилату (препарат 9a) і метилйодиду за експериментальною методикою, що описана для препарату 6a. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-100 % етилацетат в гексані) і одержували цільову сполуку (0,52 г, 55 %) у
25 вигляді масла.

МСНР (m/z): 427 ($M+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl_3): 1,46 (bs, 9H), 1,67 (bs, 1H), 1,72-1,93 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,68 (bs, 2H), 2,65-2,88 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 6,37 (d, 1H), 7,17-7,26 (m, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,96 (dd, 1H)

- 30 б) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-метил-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін

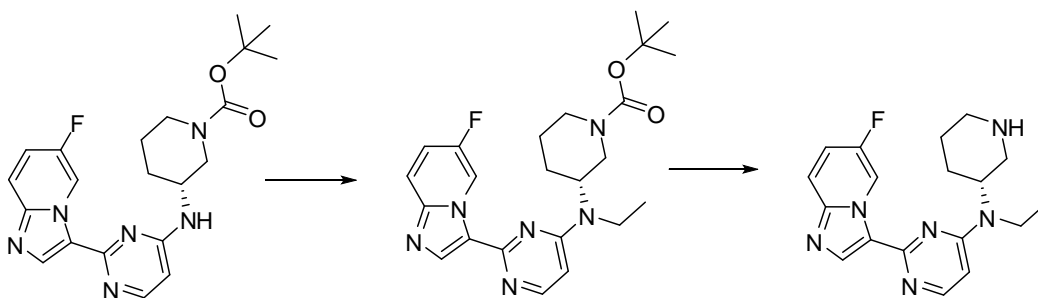
Одержували як тверду речовину (51 %) із (R)-трет-бутил-3-((2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)(метил)аміно)піперидин-1-карбоксилату (препарат 11a) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5b. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається
35 фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 327 ($M+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl_3): 1,60-2,02 (m, 6H), 2,58 (td, 1H), 2,79 (t, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,13 (t, 1H), 5,30 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,98 (ddd, 1H)

40 Препарат 12

N-Етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-піперидин-3-іл]піримідин-4-амін



а) (R)-трет-бутил-3-(етил(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували як білу тверду речовину (58 %) із трет-бутил-(3R)-3-((2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)оксі)аміно)піперидин-1-карбоксилату (препарат 9а) і етилйодиду за експериментальною методикою, що описана для препарату 6а. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (9:1 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺.

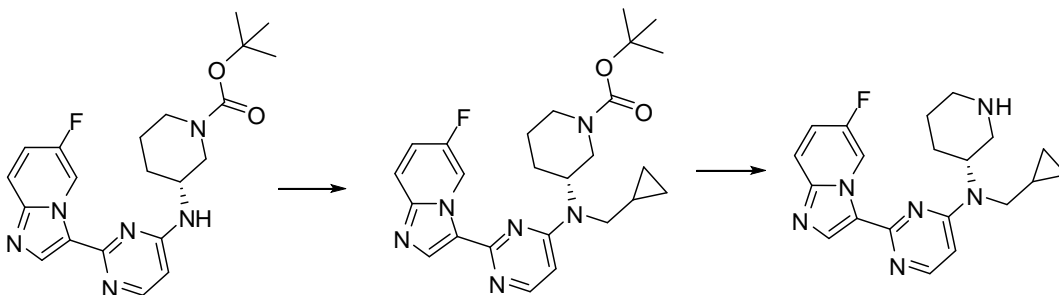
б) N-Етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-піперидин-3-іл]піримідин-4-амін

Одержували як тверду речовину (100 %) із (R)-трет-бутил-3-(етил(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)піперидин-1-карбоксилату (препарат 12а) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5b.

МСНР (m/z): 341 (M+1)⁺.

Препарат 13

15 N-(Циклопропілметил)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-піперидин-3-іл]піримідин-4-амін



а) трет-бутил-(3R)-3-((циклопропілметил)[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували у вигляді білої твердої речовини (47 %) із трет-бутил-(3R)-3-((2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)оксі)аміно)піперидин-1-карбоксилату (препарат 9а) і (бромметил)циклопропану за експериментальною методикою, що описана для препарату 6а. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (92:8 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 467 (M+1)⁺.

25 ¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 0,39 (bs, 2H), 0,64 (bs, 2H), 1,12 (bs, 1H), 1,46 (bs, 3H), 1,60 (bs, 6H), 1,87 (bs, 2H), 2,06 (bs, 2H), 2,68 (bs, 1H), 2,88 (bs, 1H), 3,37 (bs, 1H), 3,55 (bs, 2H), 4,02-4,43 (m, 2H), 6,48 (bs, 1H), 7,22 (bs, 1H), 7,68 (bs, 1H), 8,30 (bs, 1H), 8,53 (bs, 1H), 10,01 (bs, 1H)

б) N-(Циклопропілметил)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-піперидин-3-іл]піримідин-4-амін

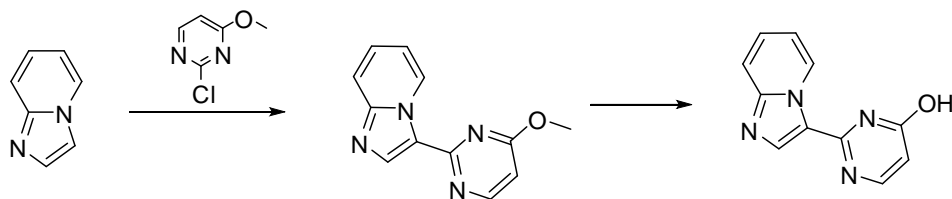
Одержували як тверду речовину (85 %) із трет-бутил-(3R)-3-((циклопропілметил)[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно)піперидин-1-карбоксилату (препарат 13а) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5b.

МСНР (m/z): 367 (M+1)⁺.

35 ¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 0,39 (d, 2H), 0,63 (d, 2H), 1,12 (bs, 1H), 1,74-1,94 (m, 2H), 2,03 (bs, 2H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,81 (t, 2H), 3,06-3,25 (m, 3H), 3,39 (bs, 2H), 3,47 (bs, 2H), 6,44 (d, 1H), 7,23 (ddd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,02 (dd, 1H)

Препарат 14

2-Імідазо[1,2-а]піридин-3-ілпіримідин-4-ол



3-(4-Метоксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин

Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (39 %) із 2-хлор-4-метоксипіримідину і імідазо[1,2-а]піридину за експериментальною методикою, що описана для препарату 4a.

5 МСНР (m/z): 227 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 4,12 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,65 (dd, 1H), 9,93 (dd, 1H).

b) 2-Імідазо[1,2-а]піридин-3-ілпіримідин-4-ол

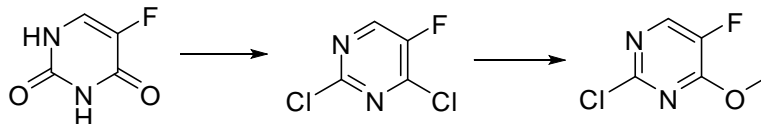
10 При перемішуванні суміш 3-(4-метоксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (препарат 14a, 0,38 г, 1,7 ммоль) і 48 % водного розчину броміду водню (25 мл) нагрівали при 100°C. Через 3 год. розчинник упарювали і залишок обробляли ізопропіловим спиртом. Тверду речовину збирали фільтруванням і сушили в вакуумі й одержували гідробромід цільової сполуки (0,53 г, 99 %) у вигляді майже білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 213 (M+1)⁺.

15 ¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 6,63 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 8,13-8,00 (m, 2H), 8,42 (bs, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,16 (d, 1H).

Препарат 15

2-Хлор-5-фтор-4-метоксипіримідин



20 а) 2,4-Дихлор-5-фторпіримідин

При перемішуванні до суміші 5-фторпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (3,0 г, 23 ммоль) і пентахлориду фосфору (14,41 г, 69 ммоль) добавляли оксихлорид фосфору (12,6 мл, 130 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником, перемішували впродовж 5 год. і потім охолоджували до температури оточуючого середовища і перемішували впродовж ночі. Суміш обережно виливали в суміш лід/вода (600 мл) і перемішували впродовж 1 год. Добавляли хлорид натрію і продукт екстрагували дихлорметаном. Об'єднаний органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували та упарювали і одержували цільову сполуку (84 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

МСНР (m/z): 167 (M+1)⁺.

30 ¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 8,49 (s, 1H)

b) 2-Хлор-5-фтор-4-метоксипіримідин

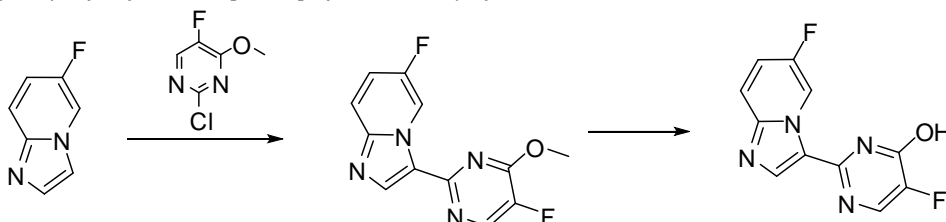
35 Натрій (0,45 г, 19,6 ммоль) порціями добавляли до метанолу (20 мл). Після вступу в реакцію всього натрію добавляли розчин 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (препарат 15a, 3,25 г, 19,5 ммоль) в метанолі (10 мл) і суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж ночі. Суміш розбавляли водою і екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар промивали водою, розсоллом, сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску і одержували цільову сполуку (81 %) у вигляді оранжевої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 163 (M+1)⁺.

40 ¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 4,11 (s, 3H), 8,20 (d, 1H)

Препарат 16

5-Фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-ол



а) 6-Фтор-3-(5-фтор-4-метоксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин
2-Хлор-5-фтор-4-метоксипіримідин (препарат 15b, 1,10 г, 6,8 ммоль) і 6-фторімідазо[1,2-а]піридин (препарат 2, 1,3 г, 9,5 ммоль) вводили в реакцію за експериментальною методикою, що описана для препарату 4a. Одержаний неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 10:1 до 1:4 гексани/етилацетат) і одержували цільову сполуку (10 %) у вигляді сірої твердої речовини.

МСНР (m/z): 263 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 4,21 (s, 3H), 7,11 (ddd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,87 (dd, 1H)

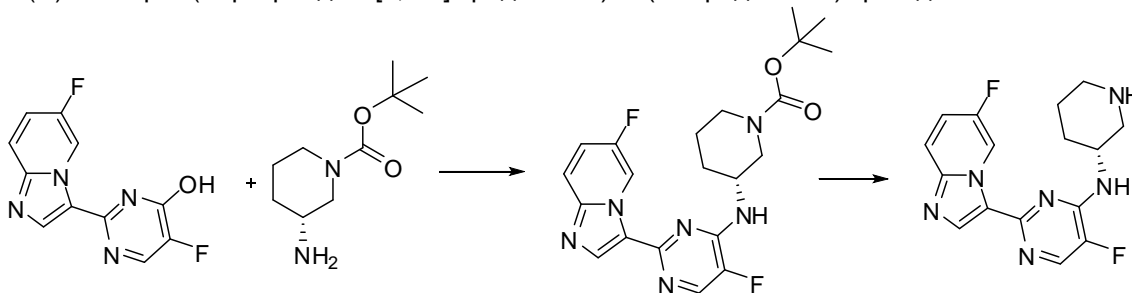
б) 5-Фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-ол

До розчину 6-фтор-3-(5-фтор-4-метоксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (препарат 16a, 200 мг, 0,76 ммоль) в етанолі (4 мл) добавляли 35 % водний розчин гідроксиду калію (1,1 мл, 6,9 ммоль). Реакційну суміш обробляли мікрохвильовим випромінюванням впродовж 1 год. при 130 °С. Органічний розчинник видаляли при зниженому тиску і водну фазу промивали хлороформом, потім нейтралізували 5М розчином хлористоводневої кислоти. Осад відфільтровували і відкидали і фільтрат упарювали досуха. Залишок розтирали з декількома порціями суміші хлороформ/метанол і потім сушили в вакуумі й одержували цільову сполуку (59 %) у вигляді сірої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 249 (M+1)⁺.

Препарат 17

(R)-5-Фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін



а) (R)-трет-бутил-3-(5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували як тверду речовину (22 %) із 5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-олу (препарат 16b) і (R)-трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (9:1 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 431 (M+1)⁺.

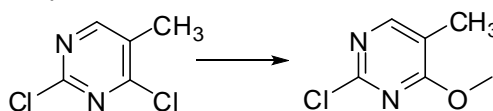
б) (R)-5-Фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін

Одержували як тверду речовину (100 %) із (R)-трет-бутил-3-(5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (препарат 17a) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5b.

МСНР (m/z): 331 (M+1)⁺.

Препарат 18

2-Хлор-4-метокси-5-метилпіримідин



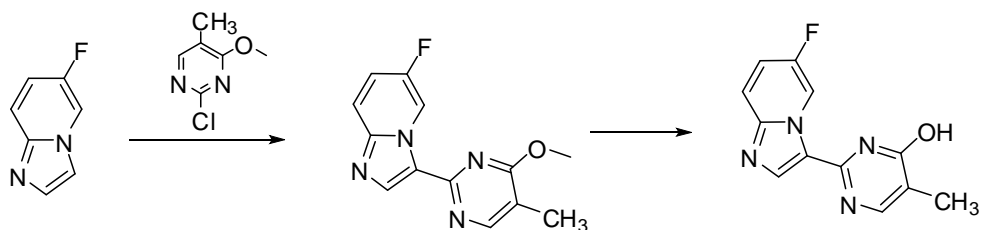
Одержували як білу тверду речовину (100 %) із 2,4-дихлор-5-метилпіримідину і метоксиду натрію за експериментальною методикою, що описана для препарату 15b.

МСНР (m/z): 159 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 2,12 (d, 3H), 4,03 (s, 3H), 8,10 (d, 1H)

Препарат 19

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-ол



а) 6-Фтор-3-(4-метокси-5-метилпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин
6-Фторімідазо[1,2-а]піридин (препарат 2, 1,0 г, 7,3 ммоль) і 2-хлор-4-метокси-5-метилпіримідин (препарат 18, 1,70 г, 10,7 ммоль) вводили в реакцію за експериментальною методикою, що описана для препарату 4а. Одержану неочищену сполуку очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (С-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (24 %) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 259 (M+1)⁺.

¹Н-ЯМР δ (CDCl₃): 2,18 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 7,24 (dd, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,95 (dt, 1H)

б) 2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-ол

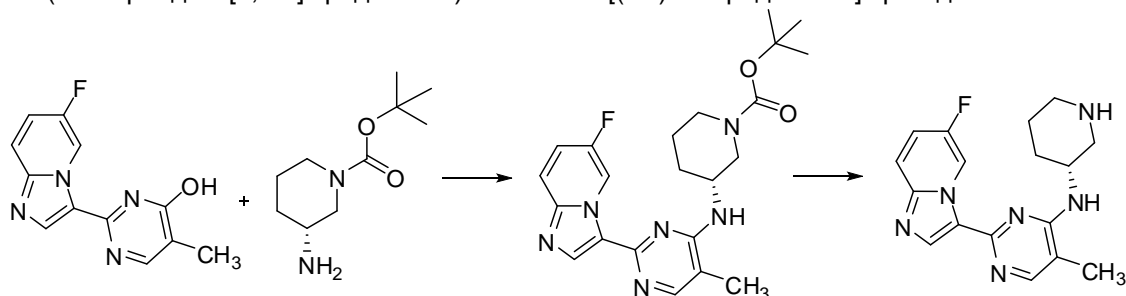
6-Фтор-3-(4-метокси-5-метилпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин (препарат 19а, 0,45 г, 1,7 ммоль) і 35 % водний розчин гідроксиду калію (2,79 мл, 17,4 ммоль) вводили в реакцію за експериментальною методикою, що описана для препарату 16b. Реакційну суміш концентрували в вакуумі і добавляли воду. Розчин нейтралізували 2М водним розчином хлористоводневої кислоти і одержаний осад відфільтровували і сушили і одержували цільову сполуку (100 %) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 243 (M-1)⁺.

¹Н ЯМР δ (DMSO-d₆): 3,33 (s, 3 H), 7,60-7,66 (m, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 8,03 (brs, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 9,91 (bs, 1 H).

Препарат 20

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метил-N-[(3R)-піперидин-3-іл]піримідин-4-амін



а) трет-бутил-(3R)-3-{[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-карбоксилат

Одержували у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (35 %) із 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-олу (препарат 19b) і (R)-трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату за експериментальною методикою, що описана для препарату 5а. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (9:1 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 427 (M+1)⁺.

¹Н-ЯМР δ (CDCl₃): 1,51 (bs, 2H), 1,72 (bs, 9H), 2,01-2,29 (m, 5H), 3,42 (bs, 1H), 3,56-3,83 (m, 3H), 4,37 (bs, 1H), 7,27 (bs, 1H), 7,73 (bs, 1H), 8,13 (bs, 1H), 8,57 (bs, 1H), 10,02 (bs, 1H)

б) 2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метил-N-[(3R)-піперидин-3-іл]піримідин-4-амін

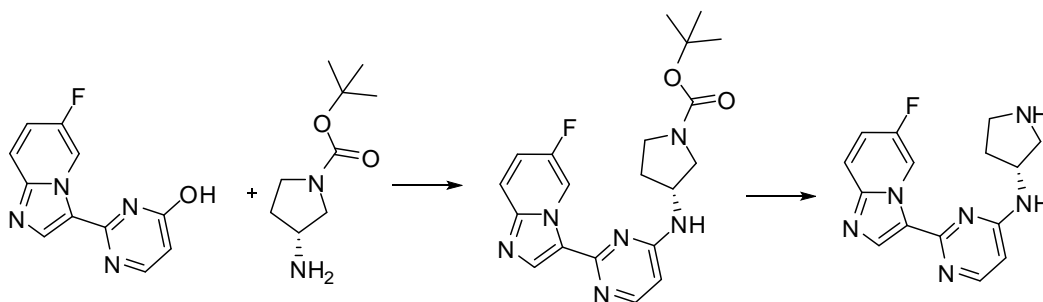
Одержували як білу тверду речовину (70 %) із трет-бутил-(3R)-3-{[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-карбоксилату (препарат 20а) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5b.

МСНР (m/z): 327 (M+1)⁺.

¹Н-ЯМР δ (CDCl₃): 1,69 (bs, 3H), 1,74-2,04 (m, 4H), 2,87 (bs, 1H), 3,21 (bs, 3H), 4,35 (bs, 1H), 5,23 (bs, 1H), 7,21 (bs, 1H), 7,66 (bs, 1H), 8,05 (bs, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,99 (bs, 1H)

Препарат 21

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-піролідин-3-ілпіримідин-4-амін



а) трет-бутил-3-{[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піролідин-1-карбоксилат

Одержували у вигляді масла (44 %) із 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-олу (препарат 8b) і (R)-трет-бутил-3-амінопіролідин-1-карбоксилату за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 399 (M+1)⁺.

б) 2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-піролідин-3-ілпіримідин-4-амін

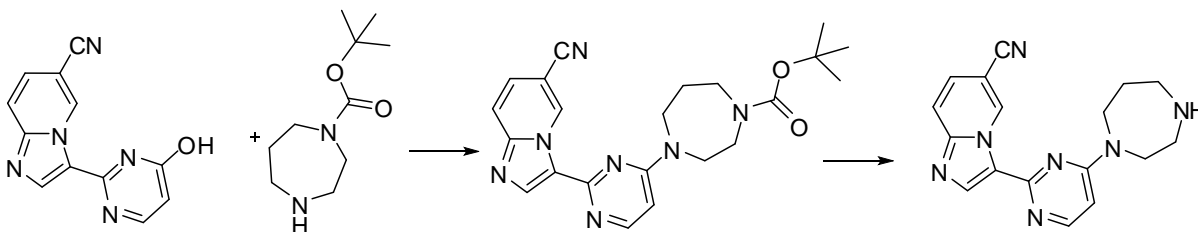
Одержували у вигляді масла (77 %) із трет-бутил-3-{[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піролідин-1-карбоксилату (препарат 21a) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5b.

МСНР (m/z): 299 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 0,83-0,98 (m, 1H), 1,82 (ddd, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,97-3,11 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 1H), 3,25-3,34 (m, 1H), 5,31 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,00 (dd, 1H)

Препарат 22

3-[4-(1,4-Діазепан-1-іл)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



а) трет-бутил-4-[2-(6-ціаноімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]-1,4-діазепан-1-карбоксилат

Одержували як тверду речовину (48 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і трет-бутил-1,4-діазепан-1-карбоксилату за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a. Неочищений продукт використовували без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 420 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMSO-d₆): 1,03 (bs, 3H), 1,26 (bs, 4H), 1,56-1,98 (m, 4H), 3,20-3,33 (m, 2H), 3,51-3,78 (m, 4H), 3,81-4,05 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,32 (bs, 1H), 8,51 (s, 1H), 10,42 (bs, 1H)

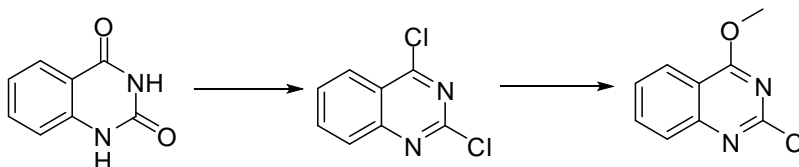
б) 3-[4-(1,4-Діазепан-1-іл)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил

Одержували як тверду речовину (65 %) із трет-бутил-4-[2-(6-ціаноімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]-1,4-діазепан-1-карбоксилату (препарат 22a) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5b.

МСНР (m/z): 320 (M+1)⁺.

Препарат 23

2-Хлор-4-метоксихіназолін



а) 2,4-Дихлорхіназолін

Хіназолін-2,4(1H, 3H)-діон (5,0 г, 30,8 ммоль) розчиняли в оксихлориді фосфору (50 мл, 546 ммоль) і суміш перемішували і нагрівали при 115°C. Через 16 год. суміш упарювали і потім упарювали разом з толуолом. Залишок розчиняли в етилацетаті і добавляли триетиламін (20 мл). Після перемішування впродовж 5 хв добавляли воду. Органічну фазу промивали водою, розсоллом, сушили (MgSO_4) та упарювали і одержували цільову сполуку (6,45 г, 100 %) у вигляді майже білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 199 ($\text{M}+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl_3): 7,76 (ddd, 1H), 8,03-7,99 (m, 2H), 8,28 (dt, 1H).

b) 2-Хлор-4-метоксихіназолін

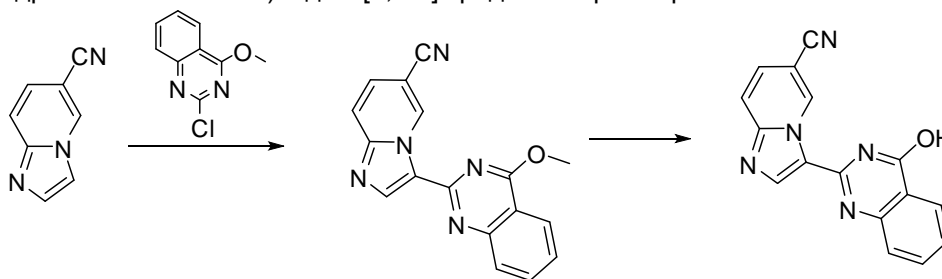
При перемішуванні до розчину 2,4-дихлорхіназоліну (препарат 23а, 2,0 г, 10,0 ммоль) в метанолі (100 мл) добавляли 5М розчин метоксиду натрію в метанолі (2,1 мл, 10,5 ммоль) і суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж 48 год. Розчинник упарювали і суміш піддавали розподілу між етилацетатом і водою. Органічну фазу сушили (MgSO_4) та упарювали і одержували цільову сполуку (1,87 г, 96 %) як тверду речовину.

МСНР (m/z): 195 ($\text{M}+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl_3): 4,23 (s, 3H), 7,57 (ddd, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 8,17-8,11 (m, 1H).

Препарат 24

(2-(4-Гідроксихіназолін-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



а) 2-(4-Метоксихіназолін-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил

Одержували як білу тверду речовину (74 %) із імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 1, 0,15 г, 1,1 ммоль) і 2-хлор-4-метоксихіназоліну (препарат 23b, 0,32 г, 1,6 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 4а.

МСНР (m/z): 302 ($\text{M}+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl_3): 4,30 (s, 3H), 7,63-7,38 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

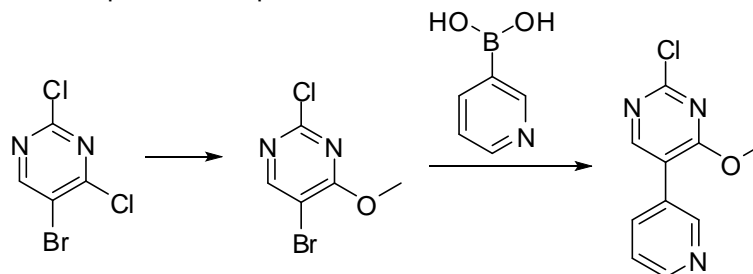
b) (2-(4-Гідроксихіназолін-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил

Одержували у вигляді коричневої твердої речовини (74 %) із 3-(4-метоксихіназолін-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 24а, 0,30 г, 1,0 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 4b.

МСНР (m/z): 286 ($\text{M}+1$)⁺.

Препарат 25

2-Хлор-4-метокси-5-піридин-3-ілпіримідин



а) 5-Бром-2-хлор-4-метоксипіримідин

30 % Розчин метоксиду натрію в метанолі (8,0 мл, 42,0 ммоль) по краплям добавляли до охолодженого (баня з льодом) розчину 5-бром-2,4-дихлорпіримідину (9,85 г, 43,2 ммоль) в метанолі (100 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували впродовж 4 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок піддавали розподілу між водою і дихлорметаном. Органічний шар промивали водою, розсоллом, сушили (MgSO_4) та упарювали і одержували цільову сполуку (9,40 г, 93 %) як тверду речовину.

МСНР (m/z): 222/224 ($\text{M}+1$)⁺.

^1H -ЯМР δ (CDCl_3): 4,11 (s, 3H), 8,44 (s, 1H).

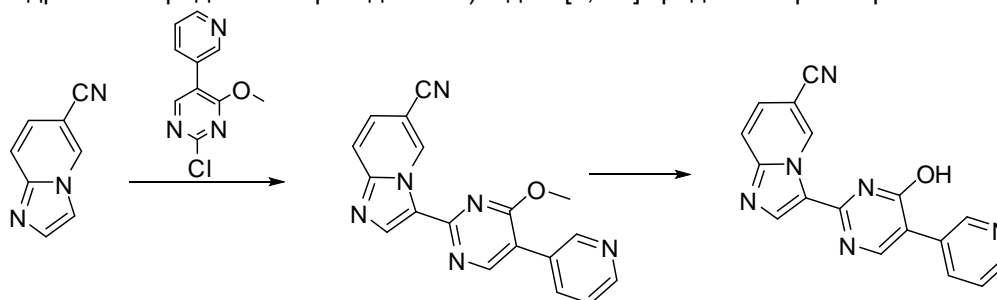
b) 2-Хлор-4-метокси-5-піридин-3-ілпіримідин

Азот пропускали впродовж 5 хв через суміш 5-бром-2-хлор-4-метоксипіримідину (препарат 25а, 0,51 г, 2,3 ммоль), піридин-3-ілборонової кислоти (0,30 г, 2,5 ммоль) і карбонату калію (0,93 г, 6,7 ммоль) в толуолі (8,0 мл) і N, N'-диметилформаміді (1,0 мл), що перебувала в посудині для мікрохвильової печі. Потім добавляли комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) (68 мг, 0,11 ммоль) і посудину герметизували і обробляли мікрохвильовим випромінюванням впродовж 10 хв при 185 °C. Реакційну суміш фільтрували через целіт®, осад промивали на фільтрі етилацетатом. Об'єднаний фільтрат і промивні розчини упарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (2:1 гексани/етилацетат) і одержували цільову сполуку (0,066 г, 14 %) як тверду речовину.

МСНР (m/z): 222 ($\text{M}+1$)⁺

Препарат 26

3-(4-Гідрокси-5-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



a) 3-(4-Метокси-5-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил

2-Хлор-4-метокси-5-піридин-3-ілпіримідин (препарат 25b, 0,226 г, 1,0 ммоль) і імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил (препарат 1, 0,217 г, 1,5 ммоль) вводили в реакцію за експериментальною методикою, що описана для препарату 4а. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (9:1 етилацетат/метанол) і одержували цільову сполуку (14 %) у вигляді майже білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 329 ($\text{M}+1$)⁺

^1H -ЯМР δ (CDCl_3): 4,19 (s, 3H), 6,50 (dd, 1H), 7,44 (ddd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,96 (ddd, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 10,56 (dd, 1H).

b) 3-(4-Гідрокси-5-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил

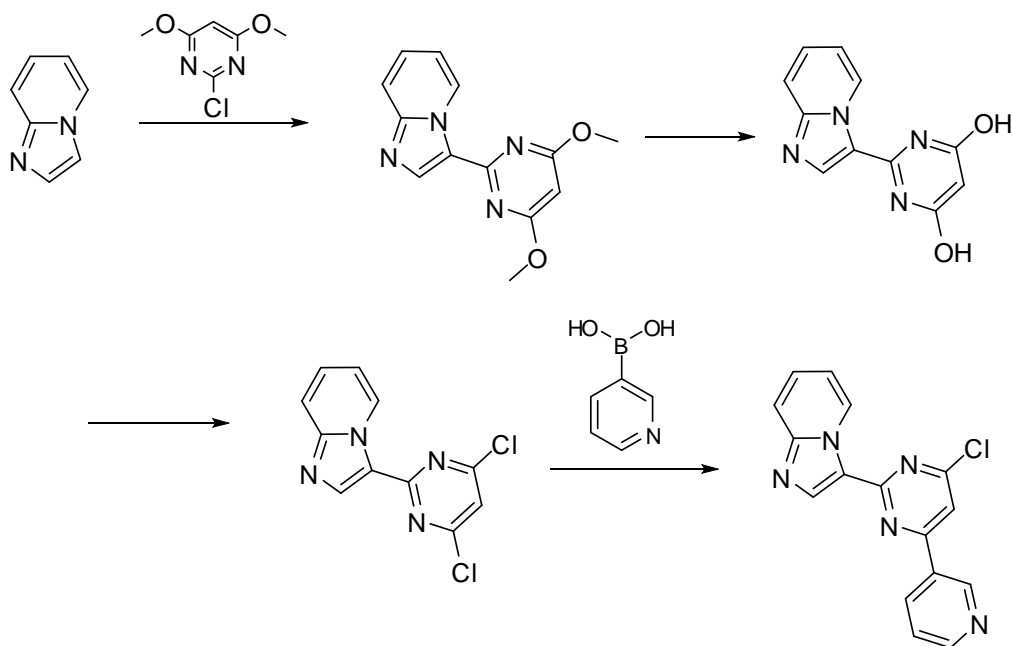
Одержували у вигляді коричневої твердої речовини (100 %) із 3-(4-метокси-5-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 26а) за експериментальною методикою, що описана для препарату 4b.

МСНР (m/z): 315 ($\text{M}+1$)⁺.

^1H -ЯМР δ (CDCl_3): 6,86 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,19-8,10 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,05-8,86 (m, 2H), 9,40 (s, 1H), 10,43 (s, 1H).

Препарат 27

3-(4-Хлор-6-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин



а) 3-(4,6-Диметоксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин

Одержували у вигляді коричневої твердої речовини (50 %) із 2-хлор-4,6-диметоксипіримідину і імідазо[1,2-а]піридину за експериментальною методикою, що описана для препарату 4a.

МСНР (m/z): 282 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 4,03 (s, 6H), 6,12 (s, 1H), 7,23 (td, 1H), 7,50 (ddd, 1H), 7,78 (dt, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,83 (dt, 1H).

б) 2-Імідазо[1,2-а]піридин-3-ілпіримідин-4,6-діол

Одержували у вигляді коричневої твердої речовини (100 %) із 3-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (препарат 27a) за експериментальною методикою, що описана для препарату 4b.

¹H-ЯМР δ (DMCO-d₆): 5,72 (s, 1H), 7,69 (ddd, 1H), 8,14-8,00 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 10,30 (d, 1H).

в) 3-(4,6-Дихлорпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин

Розчин 2-імідазо[1,2-а]піридин-3-ілпіримідин-4,6-діол (препарат 27b, 330 мг, 1,45 ммоль) в оксихлориді фосфору(V) (2,8 мл) нагрівали і перемішували при 115°C. Через 18 год. суміш упарювали і залишок упарювали разом з толуолом і одержували цільову сполуку (154 мг, 40 %).

МСНР (m/z): 291 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 7,48 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,21 (d, 1H).

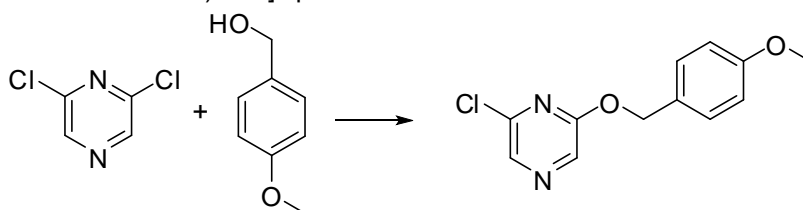
г) 3-(4-Хлор-6-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин

Азот впродовж 5 хв пропускали через суміш 3-(4,6-дихлорпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (препарат 27с, 0,14 г, 0,54 ммоль), піридин-3-ілборонової кислоти (0,044 г, 0,36 ммоль) і 2М водного розчину карбонату цезію (0,54 мл, 1,08 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл), що знаходився в пробірці Шленка. Потім добавляли комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) (0,029 г, 0,04 ммоль) і посудину герметизували і вміст перемішували і нагрівали при 90 °C. Через 18 год. реакційну суміш фільтрували через целіт®, осад промивали на фільтрі етилацетатом. Фільтрат упарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (20:1 дихлорметан/етанол) і одержували цільову сполуку (0,038 г, 32 %) як тверду речовину.

МСНР (m/z): 333 (M+1)⁺.

Препарат 28

2-Хлор-6-[(4-метоксибензил)окси]піразин



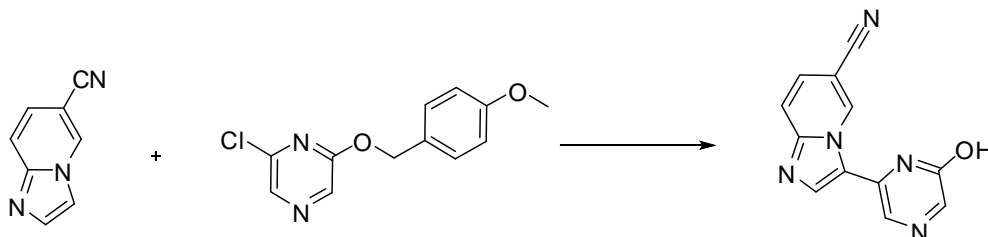
Гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 0,16 г, 4,0 ммоль) при перемішуванні порціями добавляли до розчину 2,6-дихлорпіразину (0,50 г, 3,4 ммоль) і (4-метоксифеніл)метанолу (0,51 г, 3,7 ммоль) в N, N'-диметилформаміді. Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж ночі потім упарювали в вакуумі. Залишок піддавали розподілу між етилацетатом і водою і органічний шар промивали розсолем, сушили (MgSO_4) і випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 9:1 до 4:1 гексани/етилацетат) і одержували цільову сполуку (0,687 г, 81 %) як тверду речовину.

МШР (m/z): 251 ($M+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl_3): 3,83 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,15 (s, 1H)

Препарат 29

3-(6-Гідроксипіразин-2-іл)імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрил

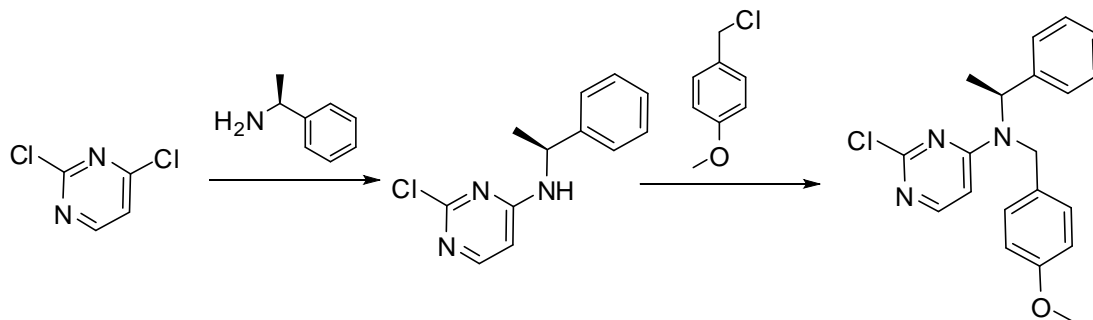


Висушену в сушильній шафі герметизовану пробірку Шленка поміщали 2-хлор-6-(4-метоксибензилокси)піразин (препарат 28, 0,68 г, 2,7 ммоль), імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрил (препарат 1, 0,59 г, 4,1 ммоль), ацетат калію (0,138 г, 1,41 ммоль) і N, N'-диметилацетамід (4 мл). В пробірці Шленка проводили 3 цикли відкачування - заповнення аргоном, потім добавляли тетракіс(трифенілфосфіно)паладій(0) (0,34 г, 0,3 моль). Після ще 3 циклів відкачування - заповнення аргоном, пробірку Шленка закривали і поміщали в масляну баню при 150°C і суміш перемішували впродовж 4 год. Суміш упарювали в вакуумі і залишок піддавали розподілу між етилацетатом і водою. Органічний шар екстрагували 2M водним розчином хлористоводневої кислоти і значення pH водного шару установлювали на 5-6 твердим гідрокарбонатом натрію і потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили (MgSO_4), упарювали і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (від 98:2 до 90:10 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку (0,102 г, 10 %).

МШР (m/z): 238 ($M+1$)⁺.

Препарат 30

2-Хлор-N-(4-метоксибензил)-N-[(1S)-1-фенілетил]піримідин-4-амін



а) 2-Хлор-N-[(1S)-1-фенілетил]піримідин-4-амін

При перемішуванні суміш 2,4-дихлорпіримідину (1,27 г, 8,5 ммоль), (S)-1-фенілетанаміну (1,0 мл, 7,8 ммоль) і діізопропілетиламіну (1,6 мл, 8,6 ммоль) в N, N'-диметилформаміді (12 мл) нагрівали при 90 °C в герметизованій пробірці. Через 16 год. суміш упарювали в вакуумі і потім переносили в етилацетат. Органічний шар промивали водою і розсолем, сушили (MgSO_4) і випарювали. Очищення за допомогою флеш-хроматографії (300:1 дихлорметан/метанол) давало цільову сполуку (0,65 г, 36 %) у вигляді біло-жовтого масла.

МШР (m/z): 234 ($M+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl_3): 1,59 (d, 3H), 5,38-5,75 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 7,28-7,43 (m, 5H), 7,97 (d, 1H)

б) 2-Хлор-N-(4-метоксибензил)-N-[(1S)-1-фенілетил]піримідин-4-амін

Гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 0,17 г, 4,3 ммоль) порціями добавляли до розчину 2-хлор-N-[(1S)-1-фенілетил]піримідин-4-аміну (препарат 30а, 0,95 г, 4,1 ммоль) в N, N'-диметилформаміді (10 мл). Суміш перемішували впродовж 15 хв, потім добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (0,58 мл, 4,3 ммоль) і реакційну суміш перемішували при

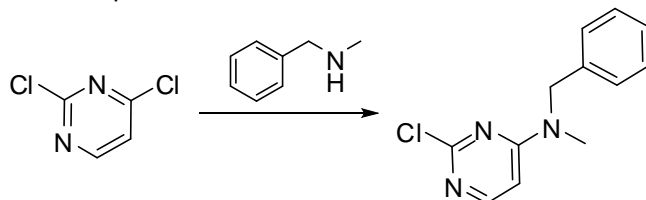
кімнатній температурі впродовж ще 5 год. Добавляли воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, розсолон, сушили (MgSO_4) та упарювали в вакуумі. Залишок розтирали декількома порціями гексану і одержували в'язке масло. Очищення за допомогою флеш-хроматографії (5:1 гексани/етилацетат) давало цільову сполуку (0,94 г, 65 %) у вигляді білої твердої речовини.

MCHP (m/z): 354 ($\text{M}+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl_3): 1,58 (d, 3H), 3,78 (bs, 3H), 4,21-4,44 (m, 3H), 6,11 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,15-7,42 (m, 5H), 7,92 (d, 1H)

Препарат 31

N-Бензил-2-хлор-N-метилпіримідин-4-амін



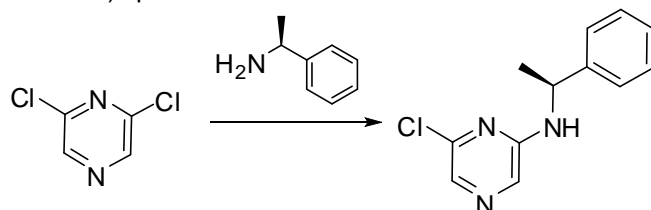
N-Метил-1-фенілметанамін (0,32 мл, 2,5 ммоль) і діізопропілетиламін (0,58 мл, 3,3 ммоль) послідовно добавляли до розчину 2,4-дихлорпіримідину (0,50 г, 3,4 ммоль) в N, N'-диметилформаміді (5 мл). Суміш перемішували в герметизованій пробірці впродовж 3 год. при 90°C. Суміш упарювали і залишок розчиняли в етилацетаті і промивали водою, сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали. Очищення за допомогою флеш-хроматографії (3:1 гексани/етилацетат) давало цільову сполуку (0,51 г, 86 %) у вигляді масла.

MCHP (m/z): 234 ($\text{M}+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl_3): 3,08 (bs, 3H), 4,79 (bs, 2H), 6,35 (d, 1H), 7,14-7,41 (m, 5H), 8,04 (d, 1H)

Препарат 32

(S)-6-Хлор-N-(1-фенілетил)піразин-2-амін



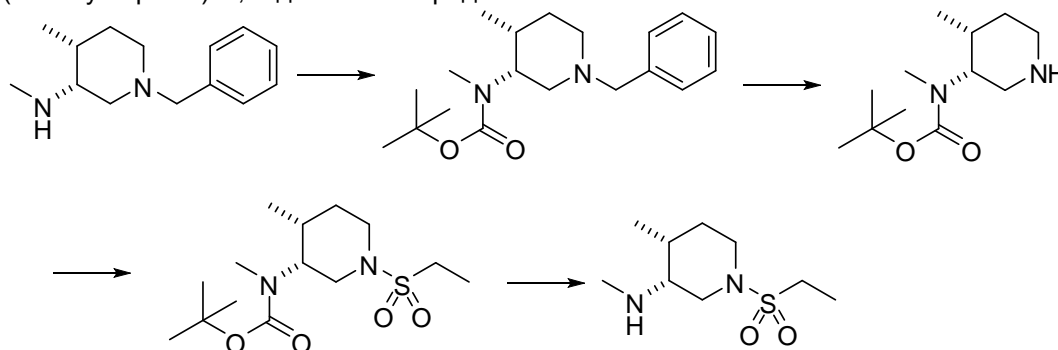
Одержували як білу тверду речовину (37 %) із 2,6-дихлорпіразину (1,92 г, 12,9 ммоль) і (S)-1-фенілетанаміну (1,72 г, 14,2 ммоль) за експериментальною методикою, що описана в W0200399796.

MCHP (m/z): 234 ($\text{M}+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl_3): 1,58 (d, 3H), 4,86 (bs, 1H), 5,08 (bs, 1H), 7,24-7,32 (m, 5H), 7,60 (s, 1H), 7,79 (s, 1H)

Препарат 33

1-(Етилсульфоніл)-N, 4-диметилпіперидин-3-амін



а) трет-бутил-(1-бензил-4-метилпіперидин-3-іл)метилкарбамат

Триетиламін (1,72 мл, 12,3 ммоль) і ди-трет-бутилдикarbonат (2,70 г, 12,4 ммоль) при перемішуванні послідовно добавляли до розчину цис-1-бензил-N, 4-диметилпіперидин-3-аміну (одержували, як описано в W0200560972; 2,70 г, 12,4 ммоль) в дихлорметані (60 мл). Суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж ночі. Суміш промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, водою, розсолон, сушили (MgSO_4) і розчинник видаляли при зниженому тиску і одержували цільову сполуку (3,40 г, 86 %) як тверду

речовину.

MCHP (m/z): 319 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,00 (d, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,64 (bs, 1H), 1,98 (bs, 2H), 2,24 (bs, 2H), 2,49 (dd, 1H), 2,77 (bs, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 7,23-7,45 (m, 5H)

б) трет-бутилметил(4-метилпіперидин-3-іл)карбамат

Паладій на деревному вугіллі (10 %, 0,30 г) добавляли до розчину трет-бутил-(1-бензил-4-метилпіперидин-3-іл)метилкарбамату (препарат 33а, 3,40 г, 10,7 ммоль) в метанолі (70 мл) і суміш перемішували в атмосфері водню впродовж 20 год. Каталізатор відфільтровували і розчинник видаляли при зниженому тиску і одержували цільову сполуку (2,38 г, 97 %) у вигляді масла.

MCHP (m/z): 229 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 0,94 (d, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,58-1,68 (m, 1H), 2,11-2,20 (m, 2H), 2,68 (bs, 1H), 2,73-2,81 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,99 (bs, 2H)

с) трет-бутил[1-(етилсульфоніл)-4-метилпіперидин-3-іл]метилкарбамат

Розчин етансульфонілхлориду (0,86 мл, 9,1 ммоль) в дихлорметані (3 мл) при перемішуванні по краплям добавляли до охолодженого (баня з льодом) розчину трет-бутилметил(4-метилпіперидин-3-іл)карбамату (препарат 33б, 1,89 г, 8,3 ммоль) в дихлорметані (60 мл) і триетиламіні (1,27 мл, 9,1 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували впродовж ночі. Суміш промивали за допомогою насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, водою, розсоллом, сушили (MgSO₄) і розчинник видаляли при зниженому тиску і одержували цільову сполуку (2,20 г, 83 %) як тверду речовину.

MCHP (m/z): 321 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,00 (d, 3H), 1,38 (t, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,65-1,76 (m, 2H), 2,04-2,14 (m, 1H), 2,96 (d, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,05-3,18 (m, 2H), 3,33 (bs, 1H), 3,51 (bs, 1H), 3,64 (bs, 1H)

д) 1-(Етилсульфоніл)-N, 4-диметилпіперидин-3-амін

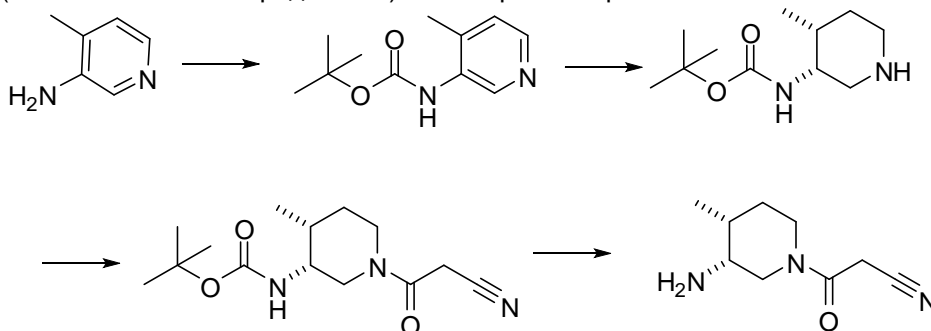
Розчин трифтороцтової кислоти (12,25 мл, 159 ммоль) в дихлорметані (10 мл) при перемішуванні добавляли до охолодженого (баня з льодом) розчину трет-бутил-1-(етилсульфоніл)-4-метилпіперидин-3-іл(метил)карбамату (препарат 33с, 3,0 г, 9,4 ммоль) в дихлорметані (22 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували впродовж ночі. Розчинник упарювали і залишок переносили в воду і підлугувували 2М водним розчином гідроксиду натрію і потім екстрагували дихлорметаном. Органічний розчинник видаляли при зниженому тиску і одержували цільову сполуку (2,06 г, 97 %) у вигляді масла.

MCHP (m/z): 221 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,24 (d, 3H), 1,63 (t, 3H), 1,79-1,91 (m, 2H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,81 (bs, 1H), 2,90 (q, 2H), 3,06 (bs, 1H), 3,21-3,37 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,68 (bs, 2H), 3,91 (s, 3H)

Препарат 34

Цис-3-(3-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



а) трет-бутил-(4-метилпіперидин-3-іл)карбамат

Біс(триметилсиліл)амід натрію (1М в тетрагідрофурані, 32,0 мл, 32,0 ммоль) по краплям добавляли до охолодженого (баня з льодом) розчину 4-метилпіперидин-3-аміну (1,72 г, 15,9 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл). Суміш нагрівали до температури оточуючого середовища і перемішували впродовж 5 хв. Суміш повторно охолоджували до 0°C і розчин добавляли ди-трет-бутилдикарбонату (3,09 г, 14,2 ммоль) в тетрагідрофурані. Суміш нагрівали до температури оточуючого середовища і перемішували впродовж 18 год. Значення рН суміші установлювали на 5-6 за допомогою 0,1М водного розчину хлористоводневої кислоти. Органічний шар сушили (MgSO₄) та упарювали і одержували цільову сполуку (2,16 г, 70 %) у вигляді темного масла.

MCHP (m/z): 209 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,43 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 6,25 (bs, 1H), 7,10 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,86 (s,

1H).

b) Цис-трет-бутил-(4-метилпіперидин-3-іл)карбамат

До розчину трет-бутил-(4-метилпіперидин-3-іл)карбамату (препарат 34a, 1,9 г, 9,2 ммоль) в метанолі (15 мл) добавляли 5 % родій на вугіллі (1,0 г). Суміш гідрували (при тиску, що дорівнює 60 фунт-сила/дюйм²) при 50°C впродовж 48 год. Каталізатор відфільтровували через целіт® і осад на фільтрі промивали метанолом. Фільтрат і промивні розчини об'єднували і концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 98:2:0,2 до 90:10:1 дихлорметан/метанол/аміак) і одержували цільову сполуку (0,60 г, 31 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

MCHP (m/z): 215 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 0,91 (d, 3H), 1,28 (d, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,71 (bs, 5H), 2,59 (t, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,96 (d, 2H), 3,68 (d, 1H), 5,30 (d, 1H).

c) Цис-трет-бутил[1-(ціаноацетил)-4-метилпіперидин-3-іл]карбамат

Триетиламін (0,26 мл, 1,8 ммоль) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрил (одержували, як описано в BE875054(A1), 0,364 г, 2,0 ммоль) при перемішуванні послідовно добавляли до розчину цис-трет-бутил-4-метилпіперидин-3-ілкарбамату (препарат 34b, 0,36 г, 1,7 ммоль) в дихлорметані (6 мл). Суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж 24 год. і потім випарювали. Добавляли воду і суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили (MgSO₄) та упарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (98:2 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку (0,39 г, 83 %) у вигляді блідо-жовтого масла.

MCHP (m/z): 282 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 0,99 (d, 3H), 1,29 (qd, 1H), 1,46 (s, 9H), 2,01-1,85 (m, 1H), 2,69 (td, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 4,51 (t, 2H).

d) Цис-3-(3-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил

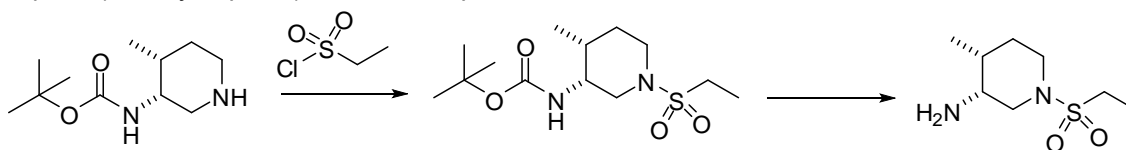
Трифтороцтову кислоту (2,0 мл, 26 ммоль) по краплям добавляли до розчину цис-трет-бутил[1-(ціаноацетил)-4-метилпіперидин-3-іл]карбамату (препарат 34c, 0,39 г, 1,4 ммоль) в дихлорметані (7 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Потім суміш упарювали і переносили в воду. Потім суміш нейтралізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили (MgSO₄) та упарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 98:2 до 90:10 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку (0,180 г, 72 %) у вигляді блідо-жовтого масла.

MCHP (m/z): 182 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 0,96 (d, 3H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 2H), 2,73 (ddd, 1H), 3,03-2,88 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,64 (d, 2H), 3,88-3,76 (m, 1H), 4,47-4,22 (m, 1H).

Препарат 35

Цис-1-(етилсульфоніл)-4-метилпіперидин-3-амін



a) Цис-трет-бутил[1-(етилсульфоніл)-4-метилпіперидин-3-іл]карбамат

Триетиламін (0,33 мл, 2,3 ммоль) і етансульфонілхлорид (0,17 мл, 1,7 ммоль) послідовно добавляли до охолодженого (баня з льодом) розчину цис-трет-бутил-(4-метилпіперидин-3-іл)карбамату (препарат 34b, 0,25 г, 1,2 ммоль) в дихлорметані (3 мл). Суміш нагрівали до температури оточуючого середовища і перемішували впродовж 18 год. Добавляли воду і органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили (MgSO₄) і випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (98:2 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку (0,31 г, 85 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

MCHP (m/z): 307 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 0,96 (d, 3H), 1,44 (s, 12H), 1,62 (s, 1H), 1,80-1,66 (m, 1H), 2,74 (t, 1H), 2,93 (dt, 3H), 3,49 (d, 1H), 3,80 (dd, 3H), 4,95 (d, 1H).

b) Цис-1-(етилсульфоніл)-4-метилпіперидин-3-амін

Цис-трет-бутил[1-(етилсульфоніл)-4-метилпіперидин-3-іл]карбамат (препарат 35a, 0,305 г, 1,0 ммоль) вводили в реакцію за експериментальною методикою, що описана для препарату 34d. Неочищену суміш випарювали, добавляли воду і потім суміш підлугували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію до нейтральної реакції. Водний шар екстрагували дихлорметаном і органічний шар сушили (MgSO₄) та упарювали і одержували цільову сполуку

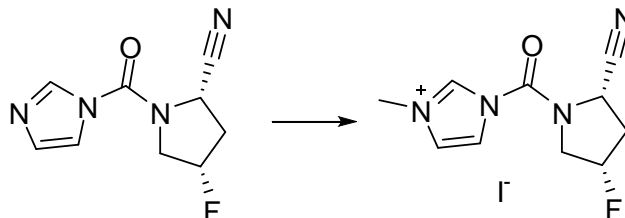
(0,145 г, 70 %) у вигляді масла.

МСНР (m/z): 207 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,01 (d, 3H), 1,45-1,22 (m, 3H), 1,60 (d, 4H), 2,85-2,73 (m, 1H), 3,13-2,85 (m, 3H), 3,86-3,47 (m, 2H).

5 Препарат 36

1-((2S, 4S)-2-Ціано-4-фторпіролідин-1-карбоніл)-3-метил-1H-імідазол-3-ій йодид

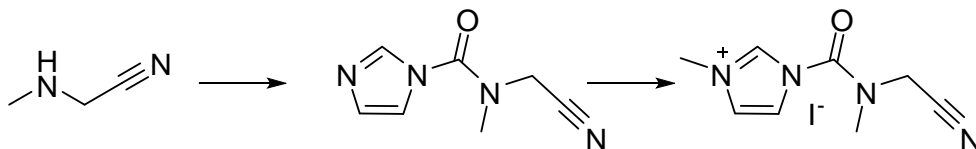


Метилйодид (0,075 мл, 1,2 ммоль) при перемішуванні добавляли до розчину (2S, 4S)-4-фтор-1-(1H-імідазол-1-карбоніл)піролідин-2-карбонітрилу (0,29 ммоль, одержували, як описано в US2005256310(A1)) в ацетонітрилі (1 мл) і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску і одержували цільову сполуку як тверду речовину (99 %), яку використовували без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 223 (M-1)⁻.

Препарат 37

15 1-((Ціанометил)(метил)карбамоїл)-3-метил-1H-імідазол-3-ій йодид



а) N-(Ціанометил)-N-метил-1H-імідазол-1-карбоксамід

2-(Метиламіно)ацетонітрил (1 г, 14,3 ммоль) вводили в реакцію з 1,1'-карбонілдіімідазолом (2,5 г, 15,4 ммоль) за експериментальною методикою, що описана в US2005256310(A1). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (4:1, дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку (0,24 г, 10 %) у вигляді масла.

МСНР (m/z): 165 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 3,28 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,30 (bs, 1H), 7,97 (s, 1H)

б) 1-((Ціанометил)(метил)карбамоїл)-3-метил-1H-імідазол-3-ій йодид

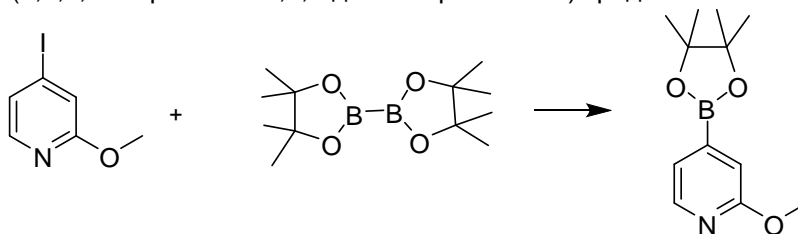
Одержували у вигляді масла (45 %) із N-(ціанометил)-N-метил-1H-імідазол-1-карбоксаміду (препарат 37а, 0,24 г, 1,46 ммоль) і метилйодиду (0,36 мл, 5,9 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 36. Виділений неочищений продукт використовували без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 179 (M-1)⁻.

¹H-ЯМР δ (DMCO-d₆): 3,34 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 4,64 (s, 3H), 7,06 (bs, 1H), 7,58 (bs, 1H), 8,09 (s, 1H)

Препарат 38

2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)піридин



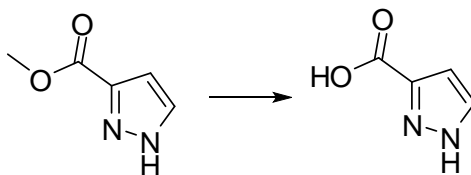
Азот впродовж 5 хв пропускали через суміш 4-йод-2-метоксипіридину (0,099 г, 0,42 ммоль), біс(пінаколято)дибору (0,12 г, 0,47 ммоль) і ацетату калію (0,13 г, 1,31 ммоль) в N, N'-диметилформаміді (1 мл), що знаходилася в посудині для мікрохвильової печі. Потім добавляли комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) (0,017 г, 0,02 ммоль) і посудину герметизували і обробляли мікрохвильовим випромінюванням впродовж 4 год. при 80 °С. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і фільтрували через целіт®. Фільтрат промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, водою, розсоллом, сушили (MgSO₄) та упарювали і одержували цільову сполуку (0,128 г, 82 %) у вигляді

коричневого масла, яке використовували без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 236 (M+1)⁺.

Препарат 39

1H-Піразол-3-карбонова кислота



5

2M Водний розчин гідроксиду натрію (1,8 мл, 3,6 ммоль) добавляли до розчину етил-1H-піразол-4-карбоксилату (0,2 г, 1,55 ммоль) в етанолі (4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і при 80°C впродовж ще 2 год. Етанол упарювали і суміш нейтралізували і одержували осад, який відфільтровували і сушили і одержували цільову

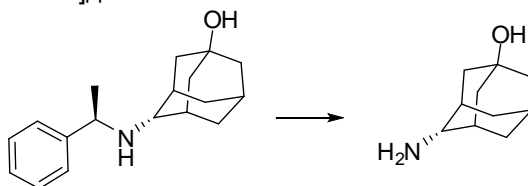
10

сполуку (0,089 г, 51 %) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 113 (M+1)⁺.

Препарат 40

(E)-4-Амінотрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-ол



15

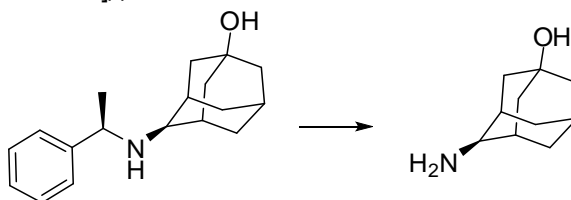
До розчину 4-[[[(1R)-1-фенілетил]аміно]адамантан-1-олу (0,400 г, 1,47 ммоль; одержували, як описано в публікації Tetrahedron. Lett. 2006, 47, 8063) в етанолі (58 мл) добавляли 10 % паладій на деревному вугіллі (0,033 г) і форміат амонію (0,430 г, 6,82 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85°C впродовж 1 год. потім фільтрували через целіт® і фільтрат упарювали досуха і одержували цільову сполуку як тверду речовину (99 %), яку використовували на

20

наступній стадії без додаткового очищення.
Е-ізомер: ¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,17-1,52 (m, 5H), 1,7-1,83 (m, 6H), 1,9 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 3,01 (bs, 1H).

Препарат 41

(Z)-4-Амінотрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-ол



25

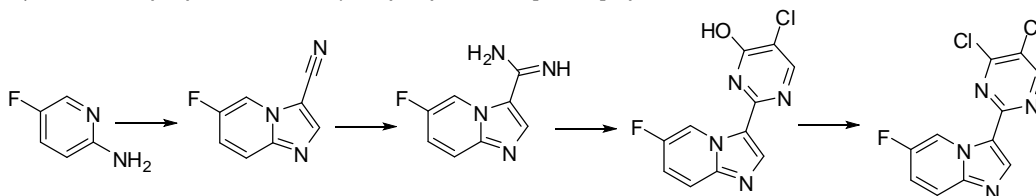
Цільову сполуку одержували (99 %) із відповідного Z-ізомеру (0,102 г, 0,38 ммоль; одержували, як описано в публікації Tetrahedron. Lett. 2006, 47, 8063;) за експериментальною методикою, що описана для препарату 40. Неочищений продукт використовували на наступній

30

стадії без додаткового очищення.
Z-ізомер: ¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,51-1,4 (m, 2H), 1,7-1,57 (m, 6H), 1,9-1,8 (m, 4H), 2,09-2,00 (m, 1H), 2,87 (bs, 1H).

Препарат 42

3-(4,5-Дихлорпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-a]піридин



35

а) 6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-карбонітрил

1-Бромпіролідин-2,5-діон (15,8 г, 89,2 ммоль) при перемішуванні порціями добавляли до охолодженого (баня з льодом) розчину (E)-3-метоксіакрилонітрилу (7,49 мл, 89,2 ммоль) в суміші 1,4-діоксан/вода (3:1, 600 мл). Розчин перемішували впродовж 30 хв при 0°C і потім добавляли 5-фторпіридин-2-амін (5,0 г, 44,6 ммоль). Суміш нагрівали при температурі

оточуючого середовища впродовж 2 год. і потім нагрівали до 60°C і перемішували впродовж 16 год. при 60°C. Органічний розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок піддавали розподілу між етилацетатом і водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу сушили, фільтрували та упарювали досуха. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (15-50 % етилацетат/гексан) і одержували цільову сполуку (94 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

МШР (m/z): 162 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 7,71 (ddd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,98 (bs, 1H).

b) 6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-карбоксимідамід

До розчину 6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-карбонітрилу (5,6 г, 34,8 ммоль, препарат 42a) в MeOH (80 мл) добавляли метоксид натрію (0,19 г, 3,4 ммоль). Суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж 17 год., потім добавляли хлорид амонію (2,05 г, 38,3 ммоль) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 4 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і одержану тверду речовину промивали етилацетатом (8×30 мл). Цільову сполуку одержували у вигляді коричневої твердої речовини (58 %) і використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МШР (m/z): 179 (M+1)⁺. δ

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 7,70 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,85 (brs, 1H).

c) 5-Хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-ол

До розчину натрію (0,9 г, 39,1 ммоль) в метанолі (50 мл) добавляли 6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-карбоксимідамід (3,5 г, 19,6 ммоль, препарат 42b) і етил-2-хлор-3-оксопропаноат (5,8 г, 38,5 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при енергійному перемішуванні впродовж 18 год. Реакційну суміш охолоджували до температури оточуючого середовища і фільтрували. Одержану тверду речовину промивали метанолом і ефіром і одержували цільову сполуку (70 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МШР (m/z): 265 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 7,43 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,18 (dd, 1H).

d) 3-(4,5-Дихлорпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-a]піридин

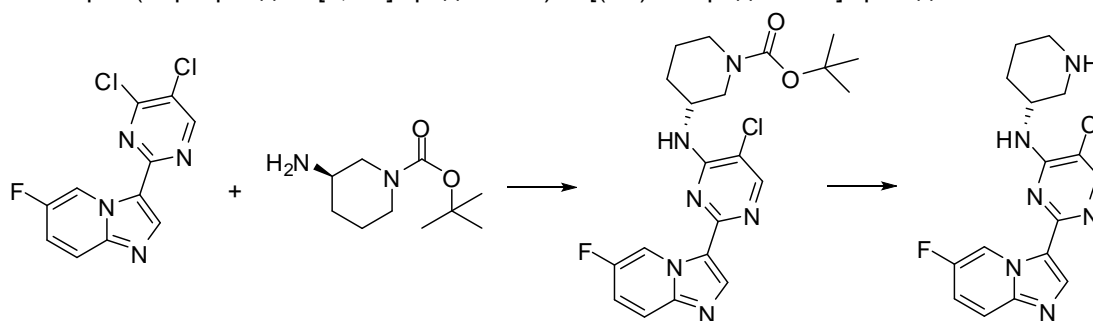
Розчин 5-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-олу (2,6 г, 9,8 ммоль, препарат 42c) в фосфорилтрихлориді (26 мл) перемішували при 110°C впродовж 3 год. Неочищену реакційну суміш повільно добавляли до води, підлугували 8 н. гідроксидом натрію і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і розсолем і органічний розчинник видаляли при зниженому тиску і одержували цільову сполуку (62 %) як тверду речовину.

МШР (m/z): 284 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 7,34 (ddd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,75 (dd, 1H).

Препарат 43

5-Хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-N-[(3R)-піперидин-3-іл]піримідин-4-амін



a) трет-бутил-(3R)-3-[[5-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

Розчин 3-(4,5-дихлорпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-a]піридин (0,52 г, 1,84 ммоль, препарат 42d) і (R)-трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату (1,12 г, 5,59 ммоль) в етанолі (40 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 18 год. Органічний розчинник видаляли при зниженому тиску. Одержаний залишок розтирали з ефіром та упарювали досуха і одержували цільову сполуку (99 %) у вигляді масла.

МШР (m/z): 447 (M+1)⁺.

b) 5-Хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-N-[(3R)-піперидин-3-іл]піримідин-4-амін

Одержували як тверду речовину (40 %) із трет-бутил-(3R)-3-[[5-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (препарат 43a) за

експериментальною методикою, що описана для препарату 5b.

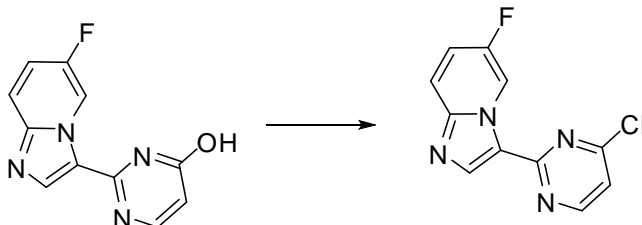
MCHP (m/z): 347 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,64 (bs, 1 H), 1,80 (dd, 2 H), 1,92-2,00 (m, 1 H), 2,81-2,92 (m, 3 H), 3,24 (dd, 1 H), 4,26-4,35 (m, 2 H), 5,92 (bs, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 7,67 (dd, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 9,87 (dd, 1 H).

5

Препарат 44

3-(4-Хлорпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридин



Суміш 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-олу (0,95 г, 4,13 ммоль, препарат 8) і оксихлориду фосфору (8,31 мл, 90,78 ммоль) нагрівали при 110°C впродовж 5 год. Після видалення надлишку оксихлориду фосфору при зниженому тиску залишок розчиняли в етилацетаті і послідовно промивали водою, 4 % водним розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску і одержували цільову сполуку (0,45 г, 44 %) як тверду речовину.

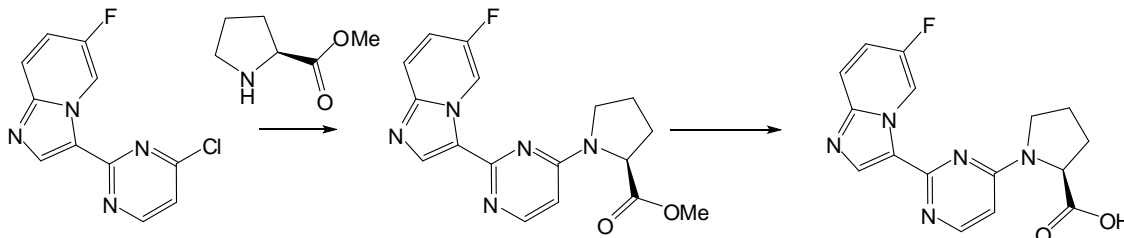
15

MCHP (m/z): 249 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 7,16 (d, 1H), 7,35 (ddd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,89 (dd, 1H).

Препарат 45

(S)-1-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбонова кислота



20

а) (S)-Метил-1-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбоксилат

Суміш 3-(4-хлорпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (140 мг, 0,56 ммоль, препарат 44), (S)-метилпіролідин-2-карбоксилатгідрохлориду (140 мг, 0,85 ммоль) і триетиламіну (200 мкл, 1,43 ммоль) в метанолі (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж ночі. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок піддавали розподілу між метиленхлоридом і водою. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, 4 % водним розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом, сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до суміші дихлорметан/метанол 92:8) і одержували цільову сполуку (160 мг, 83 %) як тверду речовину.

30

MCHP (m/z): 341 (M⁺).

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 2,14 (td, 3H), 2,37 (dd, 1H), 3,42-3,60 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,81 (bs, 1H), 6,26 (bs, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,90 (bs, 1H).

б) (S)-1-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбонова кислота

35

Суміш (S)-метил-1-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбоксилату (122 мг, 0,36 ммоль, препарат 45а) і водного розчину гідроксиду натрію (2 н., 536 мкл, 1,07 ммоль) в метанолі (10 мл) нагрівали при 50°C до завершення реакції. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок суспендували в воді, нейтралізували 2 н. водним розчином хлористоводневої кислоти, фільтрували і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (98 мг, 84 %) як тверду речовину.

40

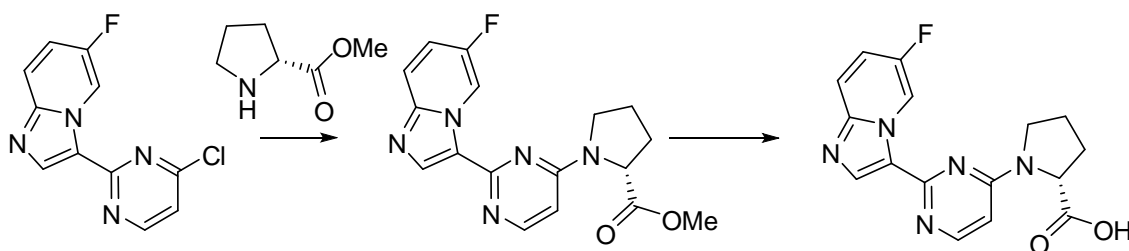
MCHP (m/z): 327 (M⁺).

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 2,14 (ddd, 1H), 2,25-2,57 (m, 3H), 3,45-3,63 (m, 1H), 3,69 (t, 1H), 4,67 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 7,18 (ddd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,02 (dd, 1H).

45

Препарат 46

(R)-1-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбонова кислота



а) (R)-Метил-1-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбоксилат

Суміш 3-(4-хлорпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (140 мг, 0,56 ммоль, препарат 44), (R)-метилпіролідин-2-карбоксилатгідрохлориду (140 мг, 0,85 ммоль) і триетиламіну (200
5 мкл, 1,43 ммоль) в метанолі (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж ночі. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок піддавали розподілу між метиленхлоридом і водою. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, 4 % водним розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом, сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до дихлорметан/метанолу 92:8) і одержували цільову сполуку (42 мг, 22 %) як тверду речовину.

MCHP (m/z): 341 (M⁺).

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 2,15 (m, 3H), 2,31-2,47 (m, 1H), 3,42-3,59 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,80 (bs, 1H), 6,27 (bs, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,90 (bs, 1H).

б) (R)-1-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбонова кислота

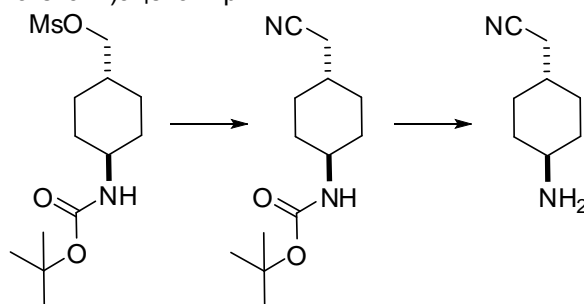
Одержували як білу тверду речовину (22 %) із (R)-метил-1-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбоксилату (10 мг, 0,03 ммоль, препарат 46а) за експериментальною методикою, що описана для препарату 45b.

MCHP (m/z): 327 (M⁺).

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 2,15 (d, 2H), 2,25-2,55 (m, 4H), 3,46-3,62 (m, 2H), 3,63-3,77 (m, 1H), 4,67 (dd, 2H), 6,28 (d, 1H), 7,18 (ddd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,03 (dd, 1H).

Препарат 47

2-((1r, 4r)-4-Аміноциклогексил)ацетонітрил



а) трет-бутил-(1r, 4r)-4-(ціанометил)циклогексилкарбамат

Суміш ((1r, 4r)-4-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклогексил)метилметансульфонату (70 мг, 0,18 ммоль, одержували, як описано в WO2005/87761) і ціаніду натрію (30 мг, 0,61 ммоль) в ДМСО (1 мл) нагрівали впродовж ночі при 55°C. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, поспідовно промивали 4 % водним розчином гідрокарбонату натрію, водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник упарювали при зниженому тиску. Неочищений залишок (50 мг, 100 %) використовували на наступній стадії синтезу без додаткового очищення.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 0,99-1,30 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,55-1,71 (m, 1H), 1,91 (d, 2H), 2,06 (d, 2H), 2,26 (d, 2H), 3,31-3,43 (m, 1H), 4,39 (bs, 1H).

б) 2-((1r, 4r)-4-Аміноциклогексил)ацетонітрилгідрохлорид

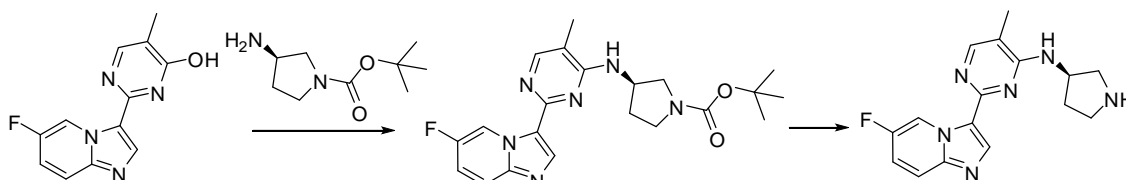
Трет-бутил-(1r, 4r)-4-(ціанометил)циклогексилкарбамат (препарат 47а, 0,348 г, 1,46 ммоль) добавляли до 4М розчину хлориду водню в діоксані (3,65 мл) і одержаний розчин перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Розчинник упарювали в вакуумі і залишок обробляли діетиловим ефіром. Одержану суспензію фільтрували і одержували цільову сполуку (0,226 г, 89 %) у вигляді білої твердої речовини.

MCHP (m/z): 139 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMCO-d₆): 1,14 (ddd, 2H), 1,37 (ddd, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,83 (d, 2H), 1,99 (d, 2H), 2,50 (d, 2H), 2,94 (m, 1H), 8,08 (br s, 2H).

Препарат 48

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метил-N-(піролідин-3-іл)піримідин-4-амін



a) (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іламіно)піролідин-1-карбоксилат

Одержували у вигляді масла (263 мг, 45 %) із 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-олу (350 мг, 1,43 ммоль, препарат 19b) і (R)-трет-бутил-3-амінопіролідин-1-карбоксилату (533 мг, 2,86 ммоль, одержували, як описано в US2009/2215665) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a.

МСНР (m/z): 413 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,42-1,53 (m, 2H), 1,60 (s, 9H), 2,37 (bs, 1H), 2,64 (s, 3H), 3,57 (bs, 2H), 3,85 (bs, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,81 (bs, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,98 (dd, 1H).

b) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метил-N-(піролідин-3-іл)піримідин-4-амін

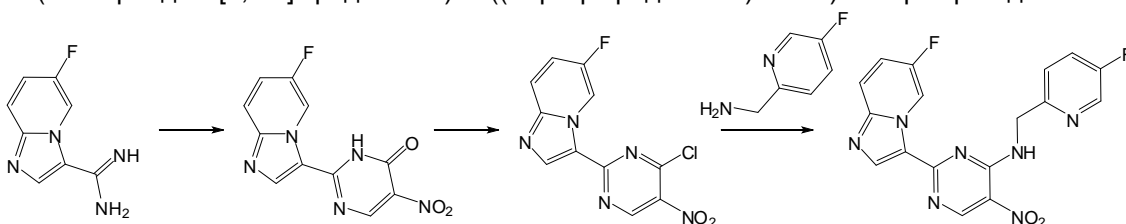
Одержували як білу тверду речовину (156 мг, 78 %) із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іламіно)піролідин-1-карбоксилату (263 мг, 0,64 ммоль, препарат 48a) і трифтороцтової кислоти (245 мкл, 3,18 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5b.

МСНР (m/z): 313 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,74-1,87 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,37 (ddd, 1H), 2,92-3,10 (m, 2H), 3,16 (dt, 1H), 3,36 (dd, 1H), 4,72 (dt, 1H), 4,82 (bs, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 10,01 (dd, 1H).

Препарат 49

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-((5-фторпіридин-2-іл)метил)-5-нітропіримідин-4-амін



a) 2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-нітропіримідин-4(3H)-он

Суміш 6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксимідаміду (препарат 42b, 1,03 г, 5,75 ммоль), (Z)-етил-3-(диметиламіно)-2-нітроакрилату (3,0 г, 15,9 ммоль) і триетиламіну (4,8 мл, 34,4 ммоль) в етанолі (15 мл) нагрівали при 90°C в герметизованій пробірці впродовж 22 год. Розчинник упарювали і залишок піддавали розподілу між водою і хлороформом. Органічний шар відокремлювали і водний шар декілька разів промивали хлороформом. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник упарювали і одержували напіврідкий залишок, який обробляли насиченим водним розчином карбонату калію і одержували тверду речовину, яку відфільтровували, промивали водою і сушили і одержували цільову сполуку (1,23 г, 78 %) як тверду речовину.

МСНР (m/z): 274 (M-1)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMSO-d₆): 7,48-7,61 (m, 2H), 7,74-7,88 (m, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,79 (br s, 1H), 10,19 (br s, 1H).

b) 3-(4-Хлор-5-нітропіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридин

Оксихлорид фосфору (10 мл) добавляли до 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-нітропіримідин-4(3H)-ону (препарат 49a, 1,12 г, 4,07 ммоль) і одержану суспензію перемішували і нагрівали при 90°C в герметизованій пробірці впродовж 2 год. Розчинник випарювали, залишок переносили в дихлорметан і потім нейтралізували до pH 7 шляхом добавлення водного розчину гідрокарбонату натрію. Органічний шар відокремлювали і водний шар декілька разів екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували та упарювали і одержували цільову сполуку (0,81 г, 68 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

МСНР (m/z): 294 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 7,47 (ddd, 1H), 7,84 (ddd, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,83 (ddd, 1H).

c) 2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-((5-фторпіридин-2-іл)метил)-5-нітропіримідин-4-амін
Діізопропілетиламін (742 мкл, 4,26 ммоль) і (5-фторпіридин-2-іл)метанаміндігідрохлорид

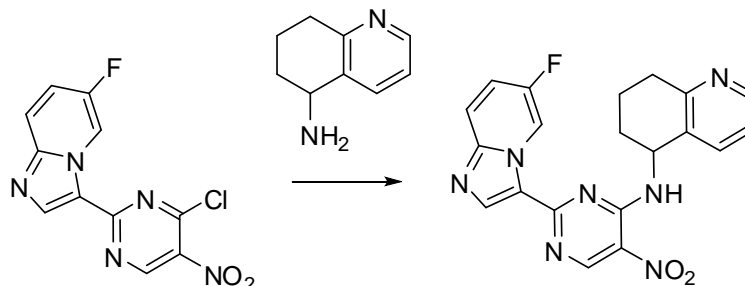
(275 мг, 1,38 ммоль) при перемішуванні добавляли до суспензії 3-(4-хлор-5-нітропіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (препарат 49b, 250 мг, 0,85 ммоль) в тетрагідрофурані (8 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник упарювали і добавляли воду. Одержану суспензію фільтрували і одержували цільову сполуку (309 мг, 93 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

МСНР (m/z): 384 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 5,01 (d, 2H), 7,55-7,74 (m, 3H), 7,87 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,47 (dd, 1H), 9,73 (t, 1H).

Препарат 50

N-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-нітропіримідин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідрокінолін-5-амін

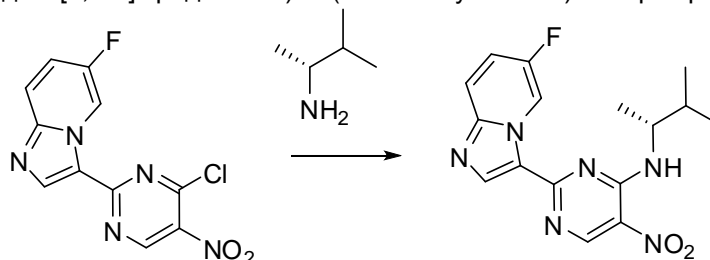


Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (51 %) із 3-(4-хлор-5-нітропіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (препарат 49b) і 5,6,7,8-тетрагідрокінолін-5-аміну за експериментальною методикою, що описана для препарату 49с.

МСНР (m/z): 406 (M+1)⁺.

Препарат 51

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3-метилбутан-2-іл)-5-нітропіримідин-4-амін

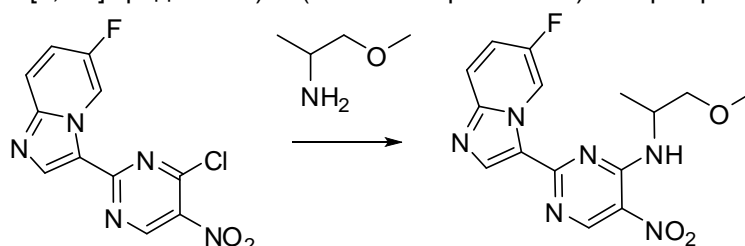


Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (126 мг, 85 %) із 3-(4-хлор-5-нітропіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (препарат 49b) і (R)-3-метилбутан-2-аміну за експериментальною методикою, що описана для препарату 49с.

МСНР (m/z): 345 (M+1)⁺.

Препарат 52

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-метоксипропан-2-іл)-5-нітропіримідин-4-амін



Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (115 мг, 81 %) із 3-(4-хлор-5-нітропіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (120 мг, 0,41 ммоль, див. препарат 49b) і наявного у продажу (R)-3-метилбутан-2-аміну (47 мг, 0,53 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 49с.

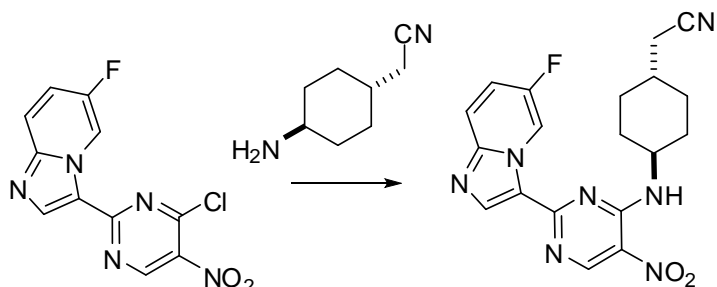
МСНР (m/z): 347 (M+1)⁺

Препарат 53

2-((1г,

4г)-4-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-нітропіримідин-4-

іламіно)циклогексил)ацетонітрил



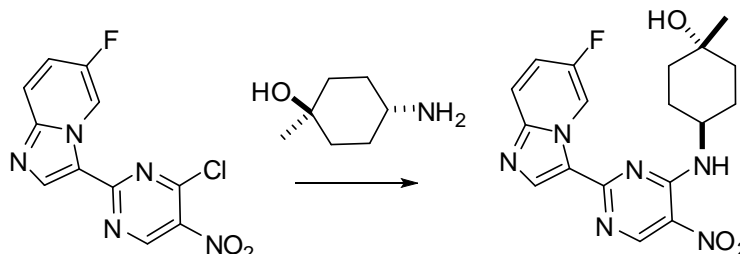
Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (81 %) із 3-(4-хлор-5-нітропіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (препарат 49b) і 2-((1r, 4r)-4-аміноциклогексил)ацетонітрилгідрохлориду (препарат 47b) за експериментальною методикою, що описана для препарату 49с.

МСНР (m/z): 396 (M+1)⁺.

¹Н-ЯМР δ (CDCl₃): 1,27 (d, 1H), 1,37 – 1,61 (m, 4H), 1,85 (m, 1H), 2,10 (d, 2H), 2,39 (m, 3H), 4,25 (m, 1H), 7,39 (br t, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,88 (m, 1H).

Препарат 54

(1r, 4r)-4-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-нітропіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанол



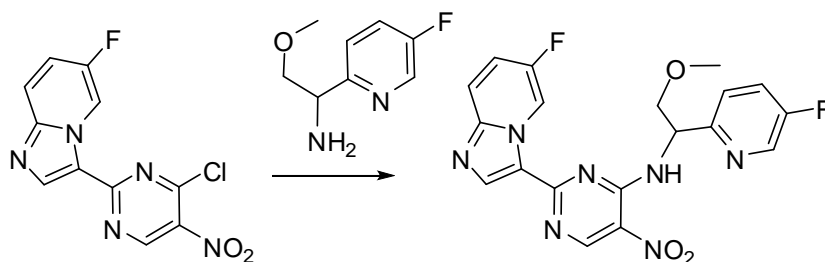
Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (55 %) із 3-(4-хлор-5-нітропіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (110 мг, 0,37 ммоль, див. препарат 49b) і (1r, 4r)-4-аміно-1-метилциклогексанолу (одержували, як описано в WO2006/76595) за експериментальною методикою, що описана для препарату 49с.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

¹Н-ЯМР δ (DMSO-d₆): 1,26 (bs, 4H), 1,64 (bs, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,24 (s, 1H), 9,82 (m, 1H).

Препарат 55

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-(5-фторпіридин-2-іл)-2-метоксіетил)-5-нітропіримідин-4-амін



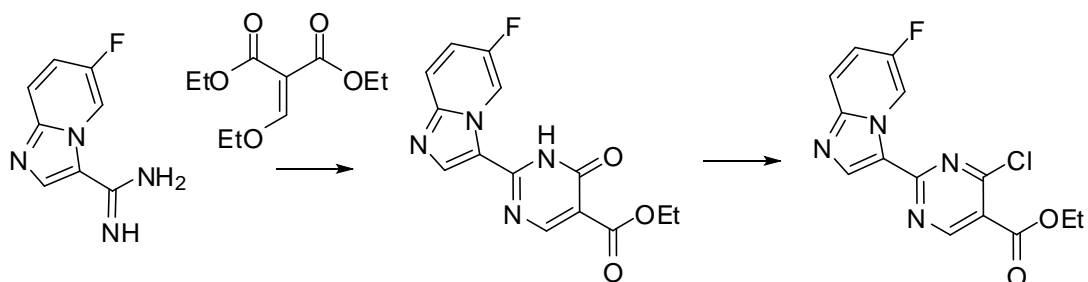
Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (85 %) із 3-(4-хлор-5-нітропіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (120 мг, 0,41 ммоль, див. препарат 49b) і 1-(5-фторпіридин-2-іл)-2-метоксіетанаміну (76 мг, 0,45 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 49с.

МСНР (m/z): 428 (M+1)⁺.

¹Н-ЯМР δ (DMSO-d₆): 3,34 (s, 3H), 3,85 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 5,72 (m, 1H), 7,60 – 7,79 (m, 3H), 7,90 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,27 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,55 (m, 1H).

Препарат 56

Етил-4-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилат



Етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-карбоксилат

6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксимідамідгідрохлорид (2,0 г, 9,3 ммоль, препарат 42b) і діетил-2-(етоксиметил)малонат (2,0 г, 9,3 ммоль) порціями добавляли до розчину етоксиду натрію в етанолі (21 %, 8,14 мл, 18,6 ммоль) і одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 6 год. Одержаний осад відфільтровували, промивали етанолом і сушили при 45°C в вакуумній сушильній шафі і одержували 2,78 г (99 %) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 303 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,28 (t, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,77 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 10,22-10,36 (m, 1H).

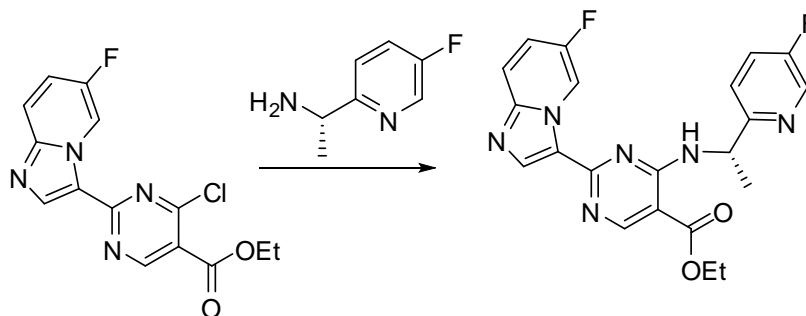
Етил-4-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилат

Суспензію етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-гідроксипіримідин-5-карбоксилату (310 мг, 1,03 ммоль, препарат 56a) в оксихлориді фосфору (2,1 мл, 23 ммоль) нагрівали при 110°C впродовж 2 год. Надлишок оксихлориду фосфору упарювали в вакуумі і залишок виливали на лід. Одержану суміш нейтралізували за допомогою 32 % водного розчину гідроксиду натрію і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивали водою і розсол, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску і одержували 0,32 г (97 %) цільової сполуки як тверду речовину.

МСНР (m/z): 321 (M+1)⁺.

Препарат 57

(S)-Етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбоксилат



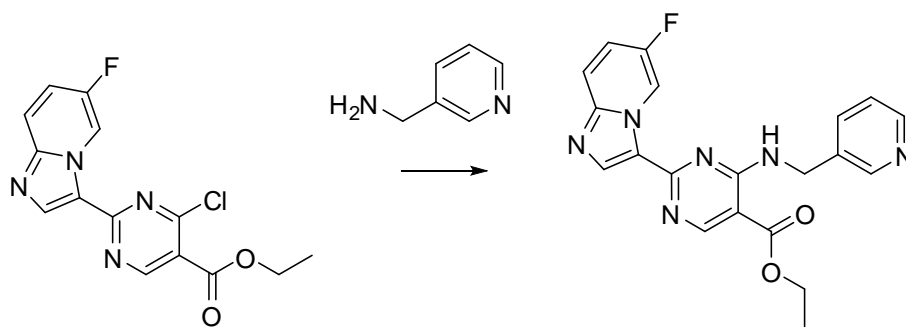
Суміш етил-4-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату (1,3 г, 4,03 ммоль, препарат 56b), (S)-1-(5-фторпіридин-2-іл)етанамінгідрохлориду (0,72 г, 4,08 ммоль, одержували, як описано в WO2006/82392) і діізопропілетиламіну (2,12 мл, 12,14 ммоль) в ТГФ (тетрагідрофуран) (50 мл) перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок піддавали розподілу між 4 % водним розчином гідрокарбонату натрію і етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, 4 % водним розчином гідрокарбонату натрію і розсол, сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (0,63 г, 63 %).

МСНР (m/z): 425 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,4 (t, 3H), 1,7 (d, 3H), 4,4 (q, 2H), 5,5 (t, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,7 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (d, 1H), 9,7 (dd, 1H).

Препарат 58

Етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піридин-3-ілметиламіно)піримідин-5-карбоксилат

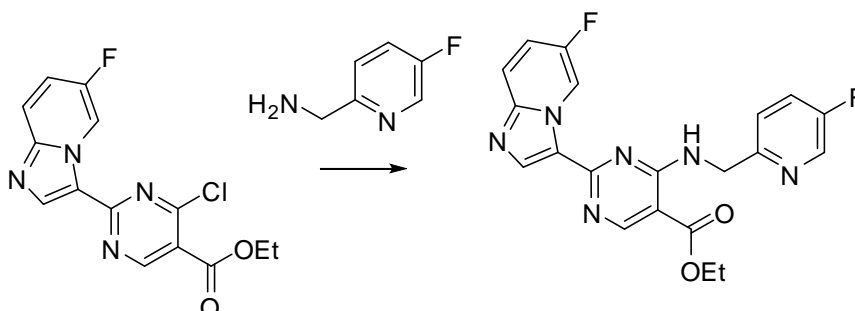


Одержували як тверду речовину (71 %) із етил-4-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату (600 мг, 1,87 ммоль, препарат 56b) і піридин-3-ілметанаміну (190 мкл, 1,87 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 57.

5 МСНР (m/z): 393 (M+1)⁺.

Препарат 59

Етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-((5-фторпіридин-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбоксилат

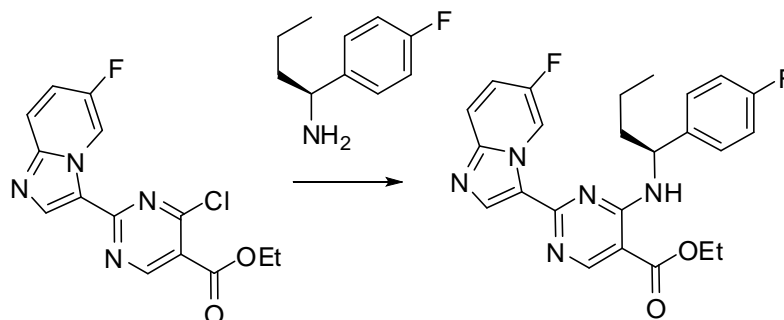


10 Одержували як тверду речовину (62 %) із етил-4-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату (510 мг, 1,59 ммоль, препарат 56b) і (5-фторпіридин-2-іл)метанаміну (200 мг, 1,59 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 57.

15 МСНР (m/z): 411 (M+1)⁺.

Препарат 60

(S)-Етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(4-фторфеніл)бутиламіно)піримідин-5-карбоксилат

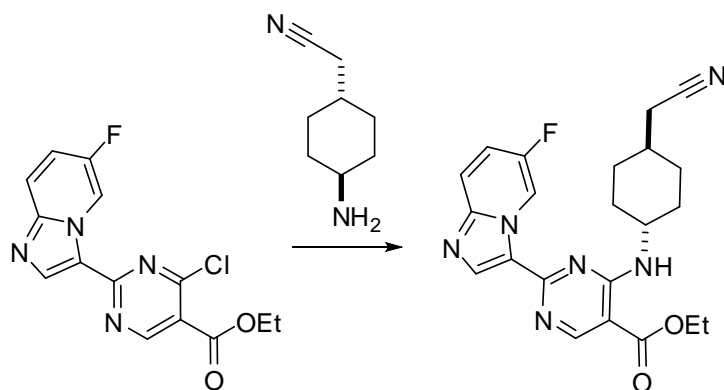


20 Одержували як тверду речовину (92 %) із етил-4-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату (315 мг, 0,98 ммоль, препарат 56b) і (S)-1-(4-фторфеніл)бутан-1-амінгідрохлориду (200 мг, 0,98 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 57.

МСНР (m/z): 452 (M+1)⁺.

Препарат 61

25 Етил-4-((1r, 4r)-4-(ціанометил)циклогексиламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилат

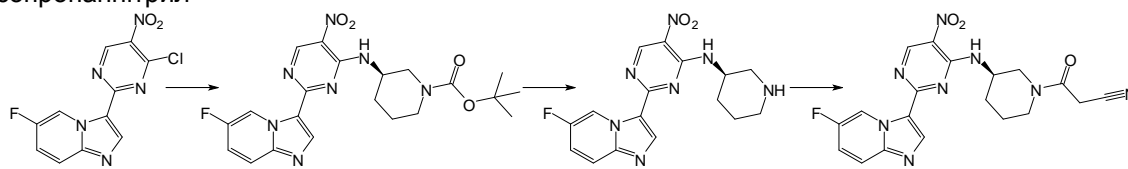


Одержували як тверду речовину (66 %) із етил-4-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату (93 мг, 0,29 ммоль, препарат 56b) і 2-((1r, 4r)-4-аміноциклогексил)ацетонітрилу (51 мг, 0,29 ммоль, препарат 47b) за експериментальною методикою, що описана для препарату 57.

МСНР (m/z): 423 (M+1)⁺.

Препарат 62

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-нітропіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



а) (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-нітропіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

Суміш 3-(4-хлор-5-нітропіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (110 мг, 0,37 ммоль, препарат 49b), (R)-трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату (83 мг, 0,41 ммоль) і діізопропілетиламіну (130 мкл, 0,75 ммоль) в тетрагідрофурані (1 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник упарювали і залишок піддавали розподілу між хлороформом і 4 % водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічний шар відокремлювали, промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали і одержували 171 мг (100 %) цільової сполуки у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 458 (M+1)⁺

б) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-нітро-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін

Трифтороцтову кислоту (775 мкл, 10,1 ммоль) добавляли до розчину (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-нітропіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (230 мг, 0,50 ммоль, препарат 62a) в метиленхлориді (2 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції. Розчинники упарювали і залишок піддавали розподілу між метиленхлоридом і 2 н. водним розчином гідроксиду натрію. Органічний шар відокремлювали, промивали водою і розсолем, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали і одержували 140 мг (78 %) цільової сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

МСНР (m/z): 358 (M+1)⁺

с) (R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-нітропіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил

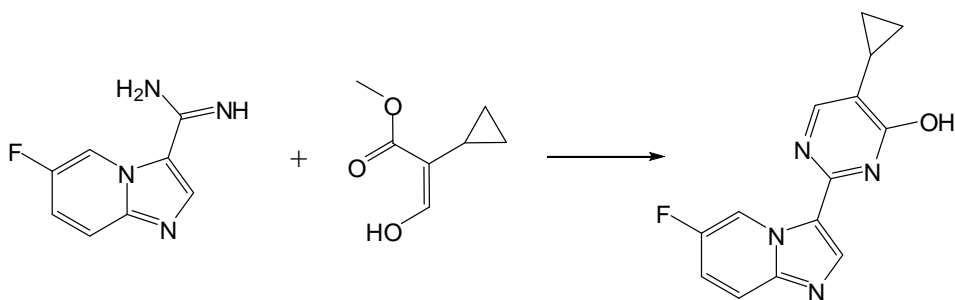
Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (32 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-нітро-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (140 мг, 0,39 ммоль, препарат 62b) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (86 мг, 0,47 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана для препарату 34с. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 425 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,7-2,3 (m, 5H), 3,1-4,0 (m, 5H), 4,3-4,6 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,5 (m, 1H), 8,7 (m, 1H) 9,8 (m, 1H).

Препарат 63

5-Циклопропіл-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-ол



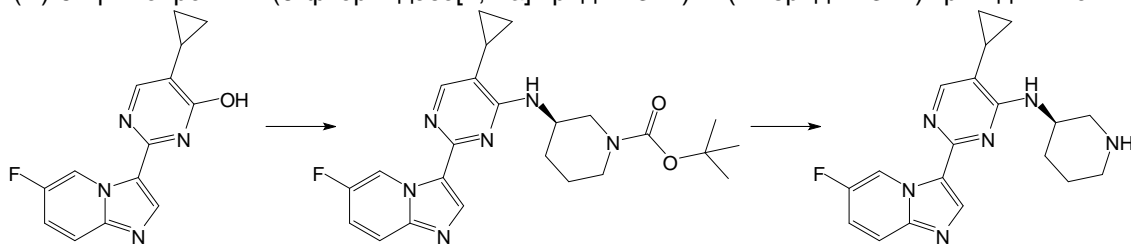
Бутиллітій (1,62 мл 2,5 М розчину в тетрагідрофурани, 4,05 ммоль) при -20°C в атмосфері аргону добавляли до розчину діізопропіламіну (520 мкл, 3,7 ммоль) в безводному тетрагідрофурани (10 мл). Одержану суміш перемішували при 0°C впродовж 45 хв і потім охолоджували до -78°C і при цій температурі повільно добавляли розчин метил-2-циклопропілацетату (384 мг, 3,36 ммоль, одержували, як описано в US2003/187040) в тетрагідрофурани (5 мл). Через 30 хв при -78°C добавляли розчин етилформіату (270 мкл, 3,36 ммоль) в тетрагідрофурани (5 мл) і внутрішній температурі давали підвищуватися до -10°C впродовж 1 год. і потім до кімнатної температури впродовж ще 1 год. На закінчення до реакційної суміші добавляли розчин 6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксимідаміду (600 мг, 3,37 ммоль, препарат 42b) в тетрагідрофурани (10 мл) і одержаний розчин перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі і потім нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 140°C впродовж 2 год. Розчинник видаляли в вакуумі і залишок розчиняли в воді. Після нейтралізації до $\text{pH}=4$ шляхом добавлення 2 н. водного розчину хлористоводневої кислоти одержаний осад відфільтровували, промивали водою і діетиловим ефіром і сушили і одержували 90 мг (10 %) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МШР (m/z): 271 ($M+1$)⁺.

^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6): 0,8 (m, 4H), 1,9 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 12,8 (s, 1H).

Препарат 64

(R)-5-Циклопропіл-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін



a) (R)-трет-бутил-3-(5-циклопропіл-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували у вигляді масла із 5-циклопропіл-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-олу (85 мг, 0,31 ммоль, препарат 63) і (R)-трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату (188 мг, 0,94 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МШР (m/z): 453 ($M+1$)⁺.

b) (R)-5-Циклопропіл-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін

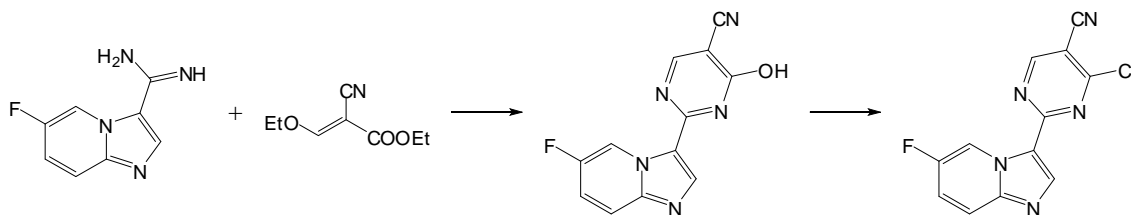
Трифтороцтову кислоту (121 мкл, 1,57 ммоль) добавляли до розчину (R)-трет-бутил-3-(5-циклопропіл-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (препарат 64a) в метиленхлориді (2 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник упарювали і залишок розчиняли в воді, підлогували насиченим водним розчином карбонату калію і екстрагували хлороформом. Органічну фазу промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник упарювали і одержували 95 мг (86 % за 2 стадії) цільової сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини.

МШР (m/z): 353 ($M+1$)⁺.

^1H ЯМР δ (CDCl_3): 0,6 (m, 2H), 1,0 (d, 2H), 1,5-2,0 (m, 6H), 2,8 (m, 3H), 3,2 (dd, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (dd, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,5 (s, 1H) 10,0 (dd, 1H).

Препарат 65

4-Хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбонітрил



а) 2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-гідроксипіримідин-5-карбонітрил

Триетиламін (2,89 мл, 20,7 ммоль) добавляли до суспензії 6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксімідаміду (1,00 г, 4,66 ммоль, препарат 42b) і (Z)-етил-2-ціано-3-етоксіакрилату (1,23 г, 7,27 ммоль) в етанолі (15 мл) і одержану суміш перемішували при 90°C в герметизованій пробірці в атмосфері аргону впродовж 3 год. Потім розчинник упарювали і залишок розчиняли в хлороформі. Органічний розчин промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом натрію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 9:1 дихлорметан/метанол) і одержували 0,59 г (50 %) цільової сполуки у вигляді коричневої твердої речовини.

МСНР (m/z): 256 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 7,5 (m, 1H), 7,8 (dd, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 10,2 (dd, 1H).

б) 4-Хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбонітрил

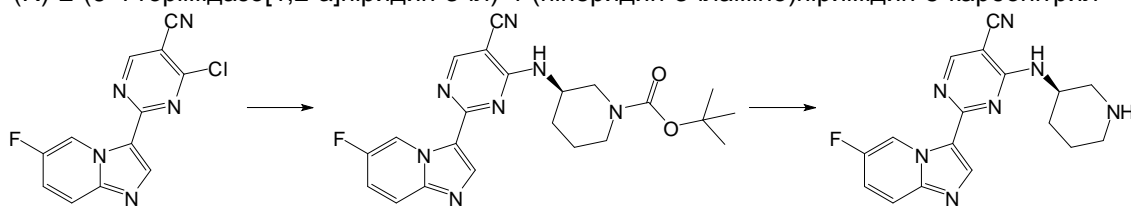
Суспензію 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-гідроксипіримідин-5-карбонітрилу (50 мг, 0,20 ммоль, препарат 65a) в оксихлориді фосфору (0,5 мл) перемішували при 110°C впродовж 90 хв і потім її виливали в суміш води з льодом. Водний розчин підлугували водним розчином гідроксиду натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали і одержували 50 мг (93 %) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 438 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 7,4 (m, 1H), 7,8 (dd, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

Препарат 66

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піперидин-3-іламіно)піримідин-5-карбонітрил



а) (R)-трет-бутил-3-(5-ціано-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

(R)-Трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилат (40 мг, 0,20 ммоль) і діізопропілетиламін (65 мкл, 0,37 ммоль) добавляли до розчину 4-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбонітрилу (50 мг, 0,18 ммоль, препарат 65b) в тетрагідрофурані (2 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 6 год. Потім розчинник упарювали і залишок піддавали розподілу між метиленхлоридом і 4 % водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар відокремлювали, промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали і одержували 80 мг (90 %) цільового продукту.

МСНР (m/z): 438 (M+1)⁺.

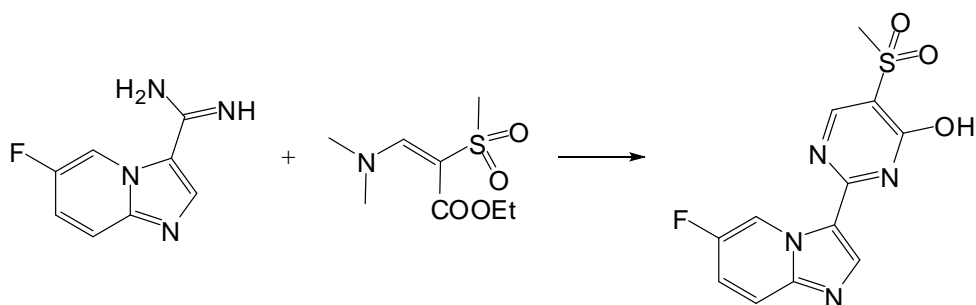
б) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піперидин-3-іламіно)піримідин-5-карбонітрил

Одержували як тверду речовину (54 %) із (R)-трет-бутил-3-(5-ціано-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (80 мг, 0,16 ммоль, препарат 66a) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5b. Одержаний неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 338 (M+1)⁺.

Препарат 67

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піперидин-3-іламіно)піримідин-5-карбонітрил



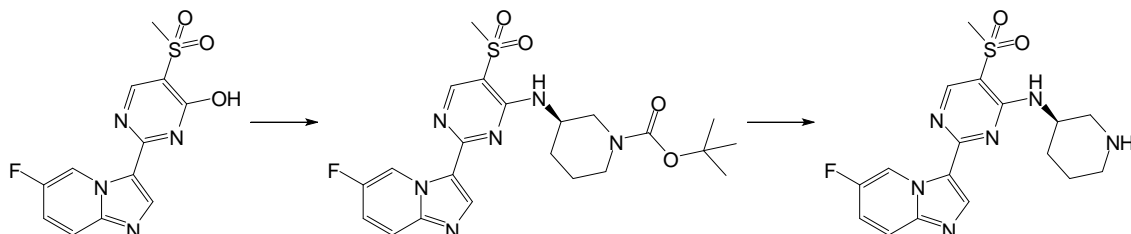
Карбонат натрію (190 мг, 1,79 ммоль) добавляли до розчину 6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксимідаміду (330 мг, 1,49 ммоль, препарат 42b) і (Е)-етил-3-(диметиламіно)-2-(метилсульфоніл)акрилату (768 мг, 3,58 ммоль, одержували відповідно до US2004/6743798) в метанолі (15 мл) і воді (0,5 мл) і одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж ночі. Розчинник упарювали і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 8:2 дихлорметан/метанол) і одержували 250 мг (54 %) цільової сполуки у вигляді коричневої твердої речовини.

МСНР (m/z): 460 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (ДМСО-d₆): 3,2 (s, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,8 (dd, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 10,1 (dd, 1H).

Препарат 68

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-(метилсульфоніл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін



а) (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-(метилсульфоніл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували (вихід 29 %) як тверду речовину із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піперидин-3-іламіно)піримідин-5-карбонітрилу (220 мг, 0,71 ммоль, препарат 67) і (R)-трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату (430 мг, 2,15 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 100 % гексан/етилацетат і потім від 0 до 10 % етилацетат/метанол).

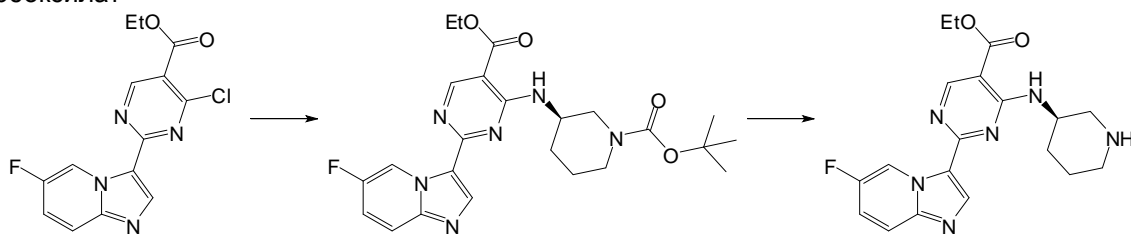
МСНР (m/z): 491 (M+1)⁺.

б) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-(метилсульфоніл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін

Одержували як тверду речовину (38 %) із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-(метилсульфоніл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,20 ммоль, препарат 68a) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5b. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 391 (M+1)⁺.

Препарат 69
(R)-Етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піперидин-3-іламіно)піримідин-5-карбоксилат



а) (R)-Етил-4-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилат

Одержували (вихід 67 %) як тверду речовину із етил-4-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату (830 мг, 2,59 ммоль, препарат 56b) і (R)-трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату (570 мг, 2,85 ммоль) за експериментальною методикою, що

описана для препарату 66a. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

5 МСНР (m/z): 485 (M+1)⁺.

b) (R)-Етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піперидин-3-іламіно)піримідин-5-карбоксилат

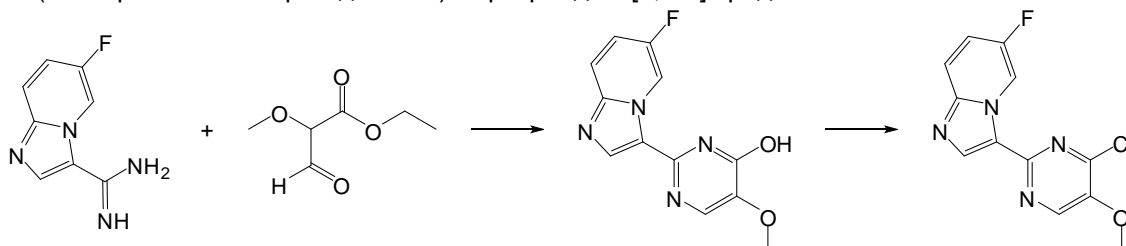
Одержували як тверду речовину (93 %) із (R)-етил-4-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату (840 мг, 1,73 ммоль, препарат 69a) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5b. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 385 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,4 (t, 3H), 1,6-2,1 (m, 4H), 2,0 (d, 1H), 2,8-2,9 (m, 3H), 3,3 (dd, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,4 (q, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,6 (m, 2H), 8,9 (s, 1H), 10,0 (dd, 1H).

15 Препарат 70

3-(4-Хлор-5-метоксипіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридин



a) 2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метоксипіримідин-4-ол

Етилформіат (570 мкл, 7,08 ммоль) і етил-2-метоксіацетат (530 мкл, 4,52 ммоль) добавляли до суспензії гідриду натрію (120 мг 60 % суспензії в мінеральному маслі, 5,00 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім добавляли розчин метоксиду натрію в метанолі (25 %, 1,30 мл) і розчин 6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксимідаміду (1,0 г, 4,66 ммоль, препарат 42b) в ізопропанолі (2 мл). Одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 2 год., потім розчинники видаляли в вакуумі. Залишок розчиняли в воді і добавляли оцтову кислоту до утворення осаду. Білу тверду речовину відфільтровували, промивали водою і сушили і одержували 460 мг (39 %) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 261 (M+1)⁺

30 ¹H ЯМР δ (DMSO-d₆): 3,8 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,8 (m, 1H), 12,6 (bs, 1H).

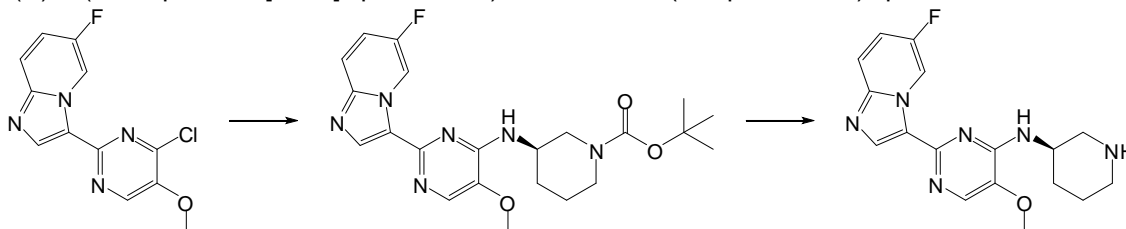
b) 3-(4-Хлор-5-метоксипіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридин

410 мг (61 %) Цільової сполуки одержували із 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метоксипіримідин-4-олу (630 мг, 2,42 ммоль, препарат 70a) за експериментальною методикою, що описана для препарату 65b.

35 МСНР (m/z): 279 (M+1)⁺.

Препарат 71

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метокси-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін



40 a) (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метоксипіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували (вихід 41 %) як тверду речовину із 3-(4-хлор-5-метоксипіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (410 мг, 1,47 ммоль, препарат 70b) і (R)-трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату (295 мг, 1,47 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 66a. Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником впродовж ночі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

до 100 %).

МСНР (m/z): 443 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 1,6-2,0 (m, 4H), 3,4-3,7 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (d, 1H), 5,5 (bs, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,9 (dd, 1H).

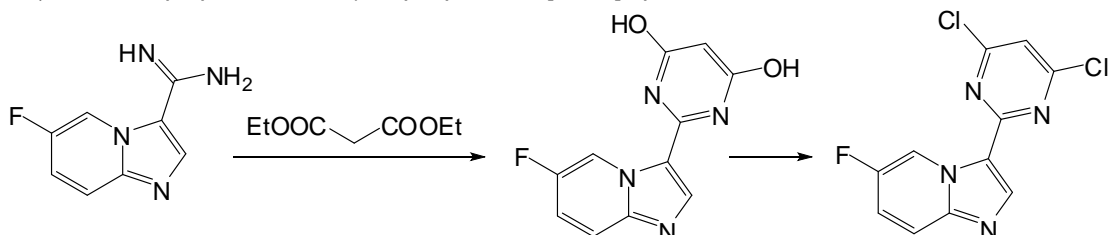
5 б) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метокси-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін

Одержували як тверду речовину (91 %) із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метоксипіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (300 мг, 0,68 ммоль, препарат 71a) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5b. Неочищений продукт

10 МСНР (m/z): 343 (M+1)⁺.

Препарат 72

3-(4,6-Дихлорпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридин



а) 2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4,6-діол

15 6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксимідамід (7,0 г, 32,6 ммоль, препарат 42b) і діетилмалонат (9,9 мл, 65,2 ммоль) при 0°C добавляли до розчину натрію (2,25 г, 97,8 ммоль) в метанолі (140 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 40 год. Розчинник упарювали і залишок розчиняли в 200 мл води. Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. і потім підкисляли за допомогою 5 н. HCl, поки не осаджувалася біла тверда речовина. Продукт фільтрували, промивали водою і діетиловим ефіром і сушили і одержували цільову сполуку (53 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 247 (M+1)⁺

25 ¹H ЯМР δ (DMSO-d₆): 5,3 (bs, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,9 (dd, 1H), 8,8 (bs, 1H), 10,1 (dd, 1H), 11,5 (bs, 1H), 12,4 (bs, 1H).

б) 3-(4,6-Дихлорпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридин

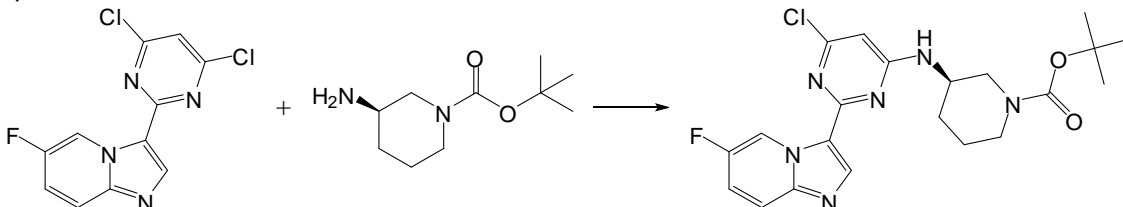
30 Суспензію 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4,6-діолу (4,28 г, 17,38 ммоль, препарат 72a) в оксихлориді фосфору (30 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником при перемішуванні впродовж ночі. Надлишок оксихлориду фосфору упарювали і одержану неочищену сполуку піддавали розподілу між водою і метиленхлоридом. Органічну фазу промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли при зниженому тиску і одержували цільову сполуку (67 %) як тверду речовину.

МСНР (m/z): 283 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 7,2 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,8 (dd, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

35 Препарат 73

(R)-трет-бутил-3-(6-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат



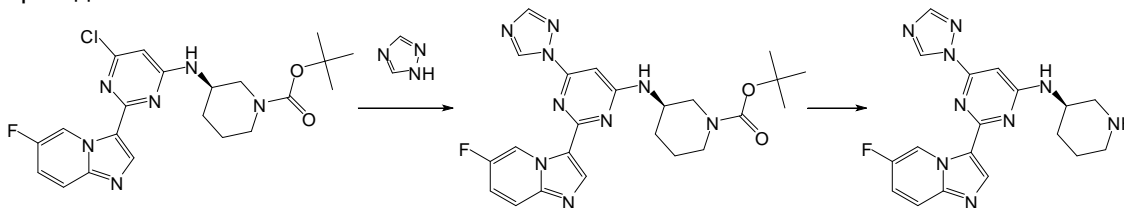
40 (R)-Трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилат (1,41 г, 7,04 ммоль) добавляли до суспензії 3-(4,6-дихлорпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (1,0 г, 3,53 ммоль, препарат 72b) в етанолі (60 мл) і одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж ночі. Розчинник упарювали і одержану неочищену сполуку піддавали розподілу між водою і хлороформом. Органічну фазу відокремлювали, промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 94:6 дихлорметан/метанол) і одержували 1,38 г (87 %) цільового продукту як тверду речовину.

МСНР (m/z): 447 (M+1)⁺

^1H ЯМР δ (CDCl_3): 1,5 (s, 9H), 1,5-2,2 (m, 5H), 3,3-3,8 (m, 4H), 5,2 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

Препарат 74

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)-6-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піримідин-4-амін



а) (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

1H-1,2,4-Триазол (77 мг, 1,11 ммоль) і карбонат цезію (364 мг, 1,12 ммоль) добавляли до розчину (R)-трет-бутил-3-(6-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,22 ммоль, препарат 73) в N, N'-диметилформаміді (3 мл) і одержану суміш нагрівали при 130°C впродовж 1 год. і потім витримували впродовж ночі при кімнатній температурі. Розчинник упарювали і залишок обробляли водою. Білу тверду речовину, що осіла, відфільтровували, промивали водою і сушили і одержували 99 мг (92 %) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 480 (M+1)⁺

^1H ЯМР δ (CDCl_3): 1,5 (s, 9H), 1,6-2,1 (m, 4H), 3,4-3,9 (m, 5H), 6,7 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,8 (s, 1H).

б) (R)-3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин

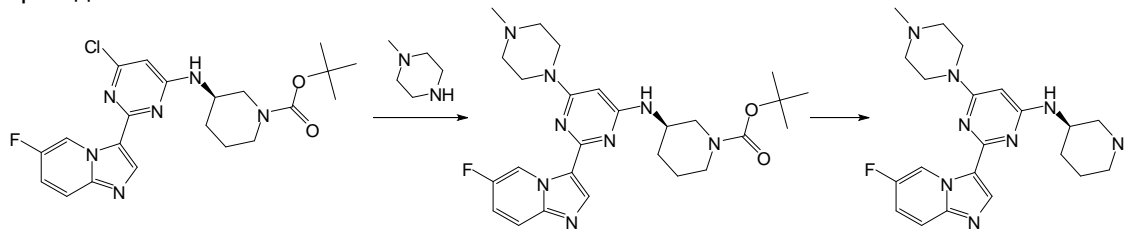
Трифтороцтову кислоту (80 мкл) добавляли до розчину (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (99 мг, 0,21 ммоль, препарат 74а) в метиленхлориді (2 мл) і одержану суміш витримували при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім добавляли додаткову кількість трифтороцтової кислоти (80 мкл) і після завершення реакції реакційну суміш розбавляли метиленхлоридом і водою. Водну фазу відокремлювали, підлогували шляхом повільного добавлення насиченого водного розчину карбонату калію і декілька разів екстрагували хлороформом. Об'єднані органічні фази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали і одержували 61 мг (78 %) цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 380 (M+1)⁺

^1H ЯМР δ (CDCl_3): 1,6-2,0 (m, 5H), 2,8-3,2 (m, 4H), 5,9 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

Препарат 75

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін



а) (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували із (R)-трет-бутил-3-(6-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,22 ммоль, препарат 73) і N-метилпіперазину (120 мкл, 1,12 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 9:1 дихлорметан/метанол) і одержували 68 мг (60 %) цільового продукту як тверду речовину.

МСНР (m/z): 511 (M+1)⁺

^1H ЯМР δ (CDCl_3): 1,4 (s, 9H), 1,6-2,1 (m, 5H), 2,3 (s, 3H), 2,5 (m, 4H), 3,2-3,9 (m, 8H), 4,7 (d, 1H), 5,4 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (dd, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

б) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін

іл)піримідин-4-амін

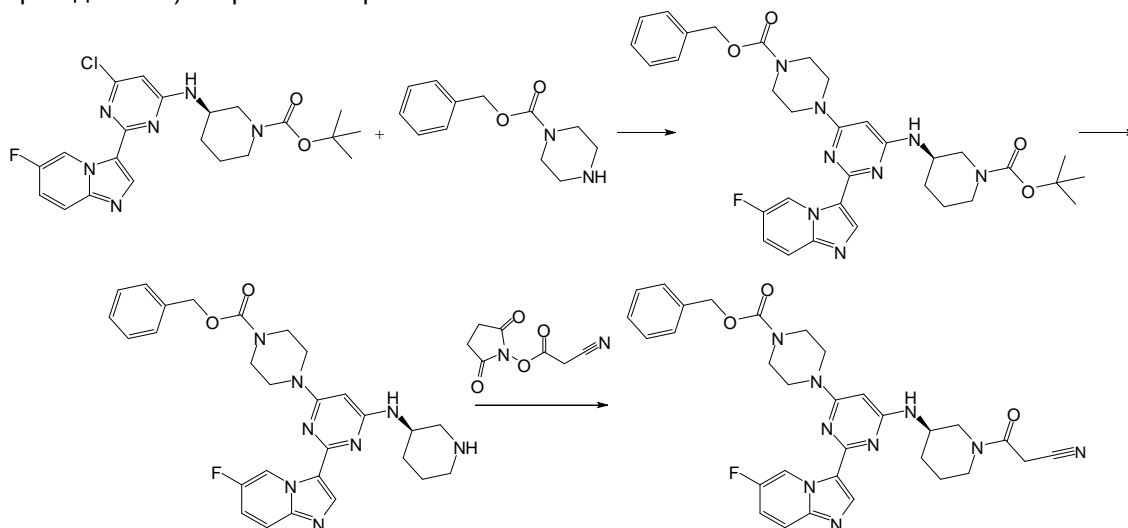
Одержували із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (68 мг, 0,13 ммоль, препарат 75a) і трифтороцтової кислоти (51 мкл, 0,66 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. Цільову сполуку одержували як білу тверду речовину (55 мг, 100 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 411 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,5-2,0 (m, 5H), 2,3 (s, 3H), 2,5 (m, 4H), 2,6-2,9 (m, 3H), 3,2 (dd, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,8 (bs, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,4 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (dd, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,9 (dd, 1H).

Препарат 76

(R)-Бензил-4-(6-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат



а) (R)-Бензил-4-(6-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Бензилпіперазин-1-карбоксилат (540 мкл, 2,79 ммоль) добавляли до розчину (R)-трет-бутил-3-(6-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (250 мг, 0,56 ммоль, препарат 73) в N-метилпіролідоні (2 мл) і одержану суміш нагрівали при 130°C мікрохвильовим випромінюванням впродовж 2 год. Реакційну суміш піддавали розподілу між водою і метиленхлоридом і органічну фазу відокремлювали, промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 93:7 дихлорметан/метанол) і одержували 339 мг (96 %) цільового продукту у вигляді світло-оранжевої твердої речовини.

МСНР (m/z): 631 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,4 (bs, 9H), 1,6-2,1 (m, 5H), 2,4 (m, 4H), 3,1-3,9 (m, 8H), 4,8 (bs, 1H), 5,1 (s, 2H), 5,4 (bs, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,6 (dd, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

б) (R)-Бензил-4-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(піперидин-3-іламіно)піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Одержували із (R)-бензил-4-(6-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (339 мг, 0,54 ммоль, препарат 76a) і трифтороцтової кислоти (414 мкл, 5,37 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. Цільову сполуку одержували як білу тверду речовину (238 мг, 84 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 531 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,7-2,0 (m, 4H), 2,3-2,9 (m, 5H), 3,2-3,8 (m, 9H), 5,1 (d, 1H), 5,2 (s, 2H), 5,4 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,6 (dd, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,9 (dd, 1H).

с) (R)-Бензил-4-(6-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

3-[(2,5-Діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксoproпаннітрил (123 мг, 0,68 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) і триетиламін (94 мкл, 0,67 ммоль) добавляли до розчину (R)-бензил-4-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(піперидин-3-іламіно)піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (238 мг, 0,45 ммоль, препарат 76b) в метиленхлориді (10 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Потім розчинник упарювали і залишок піддавали розподілу між водою і хлороформом. Органічний шар відокремлювали, промивали

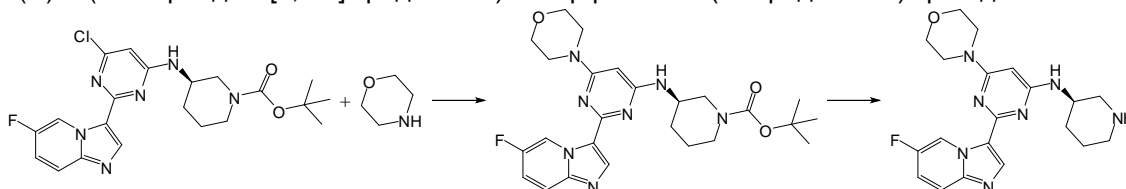
водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 93:7 дихлорметан/метанол) і одержували 204 мг (76 %) цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

MCHP (m/z): 598 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,7-2,2 (m, 4H), 3,3-3,8 (m, 14H), 4,1-4,8 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 5,5 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 5H), 7,7 (m, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,8 (m, 1H).

Препарат 77

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-6-морфоліно-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін



а) (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-6-морфолінопіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували із (R)-трет-бутил-3-(6-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,22 ммоль, препарат 73) і морфоліну (100 мкл, 1,12 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 76а. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 92:8 дихлорметан/метанол) і одержували 85 мг (76 %) цільової сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини.

MCHP (m/z): 498 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 1,6-2,1 (m, 5H), 2,9-3,3 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 3,8 (m, 4H), 4,8 (bs, 1H), 5,4 (bs, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

б) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-6-морфоліно-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін

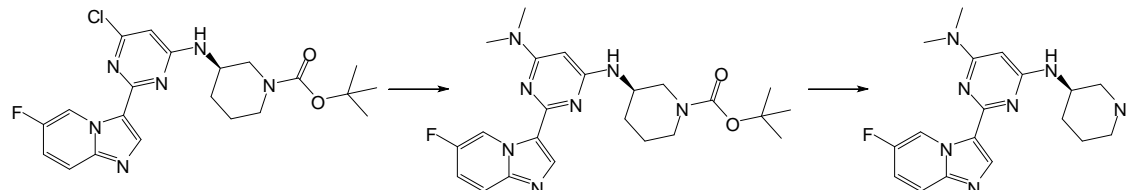
Одержували із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-6-морфолінопіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (85 мг, 0,17 ммоль, препарат 77а) і трифтороцтової кислоти (66 мкл, 0,86 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. Цільову сполуку одержували як білу тверду речовину (68 мг, 100 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

MCHP (m/z): 398 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,6-2,0 (m, 4H), 2,7-3,0 (m, 4H), 3,2-3,4 (m, 2H), 3,6 (m, 4H), 3,8 (m, 4H), 5,1 (bs, 1H), 5,4 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (dd, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

Препарат 78

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-N⁴,N⁴-диметил-N⁶-(піперидин-3-іл)піримідин-4,6-діамін



а) (R)-трет-бутил-3-(6-(диметиламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували із (R)-трет-бутил-3-(6-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,22 ммоль, препарат 73) і диметиламіну (0,56 мл 2М розчину в метанолі, 1,12 ммоль) в N, N'-диметилформаміді (2 мл) за експериментальною методикою, що описана для препарату 76а. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 92:8 дихлорметан/метанол) і одержували 59 мг (49 %) цільового продукту як тверду речовину.

MCHP (m/z): 456 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 1,6-2,1 (m, 4H), 3,2 (s, 6H), 3,1 (m, 1H), 3,6-3,9 (m, 4H), 4,7 (bs, 1H), 5,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (dd, 1H), 8,5 (dd, 1H), 9,9 (dd, 1H).

б) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-N⁴,N⁴-диметил-N⁶-(піперидин-3-іл)піримідин-4,6-діамін

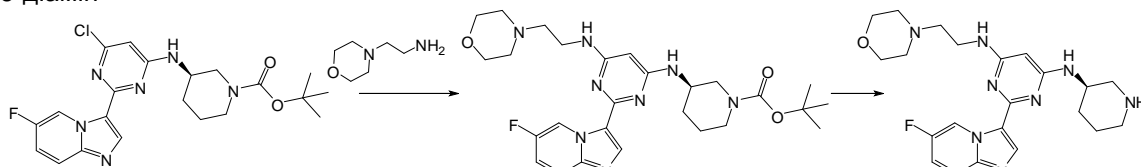
Одержували із (R)-трет-бутил-3-(6-(диметиламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (59 мг, 0,13 ммоль, препарат 78а) і трифтороцтової кислоти (50 мкл, 0,65 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. Цільову сполуку одержували як білу тверду речовину (46 мг, 100 %), яку

використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 356 (M+1)⁺

Препарат 79

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N⁴-(2-морфоліноетил)-N⁶-(піперидин-3-іл)піримідин-4,6-діамін



а) (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетиламіно)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували із (R)-трет-бутил-3-(6-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,22 ммоль, препарат 73) і 2-морфоліноетанаміну (147 мкл, 1,12 ммоль) в N-метилпіролідоні (2 мл) за експериментальною методикою, що описана для препарату 76a. Реакційну суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 130°C впродовж 6 год. і потім при 140°C впродовж ще 4 год. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 88:12 дихлорметан/метанол) і одержували 56 мг (46 %) цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 541 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,4 (s, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,6 (m, 2H), 1,6-2,1 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 3,4-3,8 (m, 5H), 4,7 (d, 1H), 5,3 (bs, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,6 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,9 (dd, 1H).

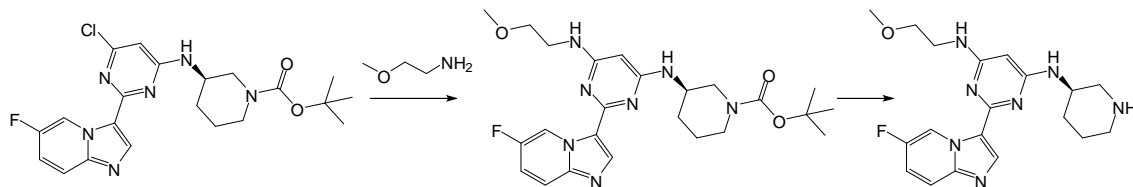
б) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N⁴-(2-морфоліноетил)-N⁶-(піперидин-3-іл)піримідин-4,6-діамін

Одержували із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетиламіно)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (56 мг, 0,10 ммоль, препарат 79a) і трифтороцтової кислоти (80 мкл, 1,04 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. Цільову сполуку одержували у вигляді жовтуватої твердої речовини (45 мг, 100 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺

Препарат 80

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N⁴-(2-метоксіетил)-N⁶-(піперидин-3-іл)піримідин-4,6-діамін



а) (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метоксіетиламіно)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували із (R)-трет-бутил-3-(6-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (250 мг, 0,56 ммоль, препарат 73) і 2-метоксіетанаміну (210 мг, 2,80 ммоль) в N-метилпіролідоні (2 мл) за експериментальною методикою, що описана для препарату 76a. Реакційну суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 140°C впродовж 2 год. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 92:8 дихлорметан/метанол) і одержували 156 мг (57 %) цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 486 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 1,6-2,0 (m, 4H), 3,2 (bs, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,5-4,1 (m, 6H), 4,7 (bs, 1H), 5,0 (bs, 1H), 5,3 (bs, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (dd, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,9 (dd, 1H).

б) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N⁴-(2-метоксіетил)-N⁶-(піперидин-3-іл)піримідин-4,6-діамін

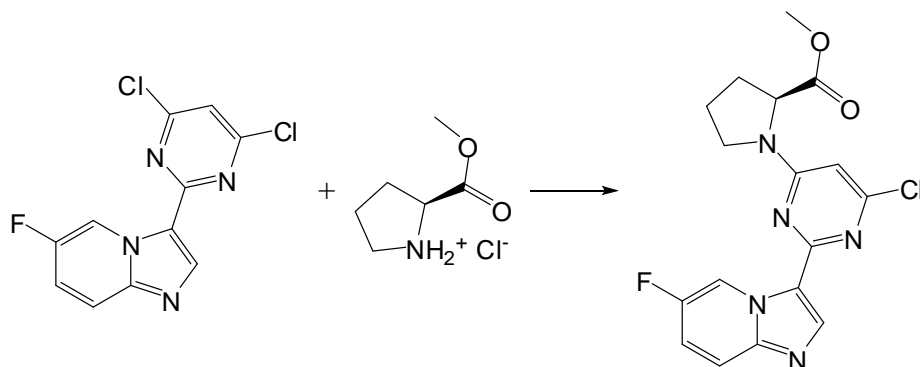
Одержували із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метоксіетиламіно)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (156 мг, 0,32 ммоль, препарат 80a) і трифтороцтової кислоти (124 мкл, 1,61 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. Цільову сполуку одержували у вигляді жовтуватої твердої речовини (123 мг, 100 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 386 (M+1)⁺

^1H ЯМР δ (CDCl_3): 1,6-2,0 (m, 5H), 2,6-2,8 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (dd, 1H), 3,4 (s, 3H), 3,5-3,7 (m, 4H), 3,7 (bs, 1H), 5,0 (bs, 2H), 5,2 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (dd, 1H), 8,4 (dd, 1H), 10,0 (dd, 1H).

Препарат 81

(S)-Метил-1-(6-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбоксилат



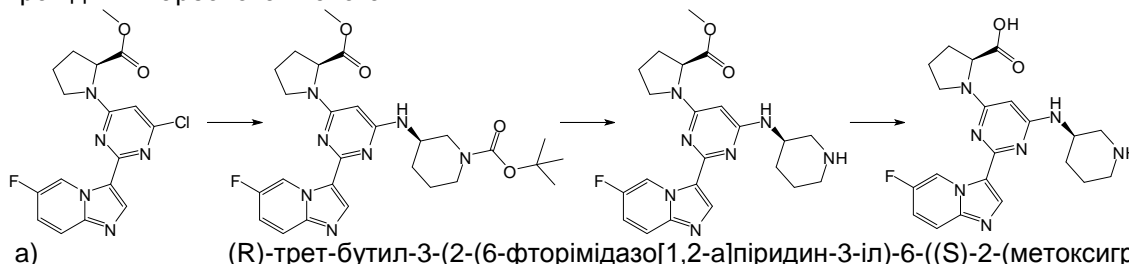
(S)-2-(Метоксикарбоніл)піролідинійхлорид (393 мг, 2,37 ммоль) і триетиламін (607 мкл, 4,35 ммоль) добавляли до суспензії 3-(4,6-дихлорпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (560 мг, 1,98 ммоль, препарат 72b) в етанолі (20 мл) і одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 3 год. Розчинник упарювали і залишок піддавали розподілу між водою і хлороформом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали і одержували 600 мг (81 %) цільового продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 376 (M+1)⁺

^1H ЯМР δ (CDCl_3): 2,1-2,4 (m, 4H), 3,4-3,7 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,8 (dd, 1H), 6,3 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,7 (s, 1H).

Препарат 82

(S)-1-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-((R)-піперидин-3-іламіно)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбонова кислота



(R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-((S)-2-(метоксигрупу карбоніл)піролідин-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

(R)-трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилат (800 мг, 4,0 ммоль) добавляли до суспензії (S)-метил-1-(6-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбоксилату (600 мг, 1,60 ммоль, препарат 81) в етанолі (5 мл) і одержану суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 100°C впродовж 16 год. Потім розчинник упарювали і залишок піддавали розподілу між водою і хлороформом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 8:2 дихлорметан/метанол) і одержували 140 мг (16 %) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 540 (M+1)⁺

б) (S)-Метил-1-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-((R)-піперидин-3-іламіно)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбоксилат

Одержували із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-((S)-2-(метоксигрупу карбоніл)піролідин-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (140 мг, 0,26 ммоль, препарат 82a) і трифтороцтової кислоти (100 мкл, 1,30 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. Цільову сполуку одержували у вигляді жовтуватої твердої речовини (103 мг, 90 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 440 (M+1)⁺

с) (S)-1-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-((R)-піперидин-3-іламіно)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбонова кислота

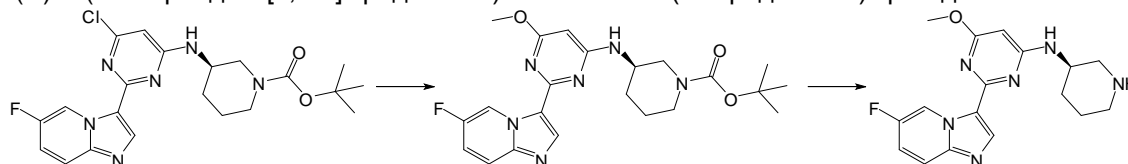
2М Водний розчин гідроксиду натрію (365 мкл, 0,73 ммоль) добавляли до розчину (S)-метил-

1-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-((R)-піперидин-3-іламіно)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбоксилату (123 мг, 0,24 ммоль, препарат 82b) в метанолі (5 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім розчинник упарювали і залишок повторно розчиняли в воді. Додавали 2М водний розчин хлористоводневої кислоти до нейтральної реакції і осаджували білу тверду речовину, яку фільтрували і сушили і одержували 30 мг (25 %) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 426 (M+1)⁺

Препарат 83

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-метокси-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін



a) (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-метоксипіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

(R)-трет-бутил-3-(6-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат (132 мг, 0,30 ммоль, препарат 73) додавали до розчину метоксиду натрію (одержували із 15 мг (0,65 ммоль) натрію в 5 мл метанолу) і одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж ночі. Потім розчинник упарювали і залишок піддавали розподілу між водою і хлороформом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 95:5 дихлорметан/метанол) і одержували 117 мг (90 %) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 443 (M+1)⁺

b) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-метокси-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін

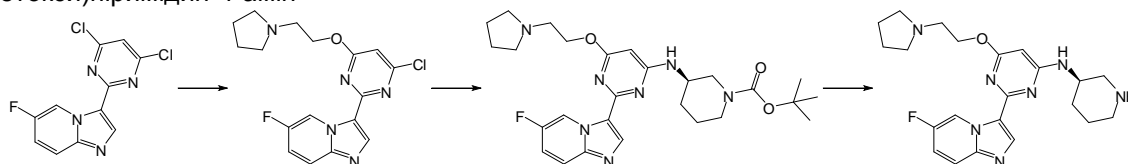
Одержували із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-метоксипіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (117 мг, 0,26 ммоль, препарат 83a) і трифтороцтової кислоти (102 мкл, 1,32 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. Цільову сполуку одержували як білу тверду речовину (90 мг, 100 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 343 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,5-2,0 (m, 5H), 2,7-3,2 (m, 4H), 3,7 (bs, 1H), 4,0 (d, 3H), 5,2 (d, 1H), 5,6 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,9 (dd, 1H).

Препарат 84

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піримідин-4-амін



a) 3-(4-Хлор-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридин

2-(Піролідин-1-іл)етанол (186 мкл, 1,59 ммоль) додавали до суспензії гідриду натрію (64 мг 60 % суспензії в мінеральному маслі, 1,60 ммоль) в безводному тетрагідрофурани (5 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хв. Потім додавали розчин 3-(4,6-дихлорпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (300 мг, 1,06 ммоль, препарат 72b) в тетрагідрофурани (10 мл) і одержану реакційну суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Розчинник упарювали і залишок піддавали розподілу між водою і метиленхлоридом. Органічну фазу відокремлювали, промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 9:1 дихлорметан/метанол) і одержували 300 мг (78 %) цільового продукту у вигляді жовтуватої твердої речовини.

МСНР (m/z): 362 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,8 (m, 4H), 2,6 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 4,6 (t, 2H), 6,6 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

b) (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували із 3-(4-хлор-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (300 мг, 0,83 ммоль, препарат 84a) і (R)-трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату

(415 мг, 2,07 ммоль) в N-метилпіролідоні (4 мл) за експериментальною методикою, що описана для препарату 76a. Суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 120°C впродовж 1 год. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 9:1 дихлорметан/метанол), з наступним вторим очищенням за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %). Одержували 160 мг (37 %) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 526 (M+1)⁺

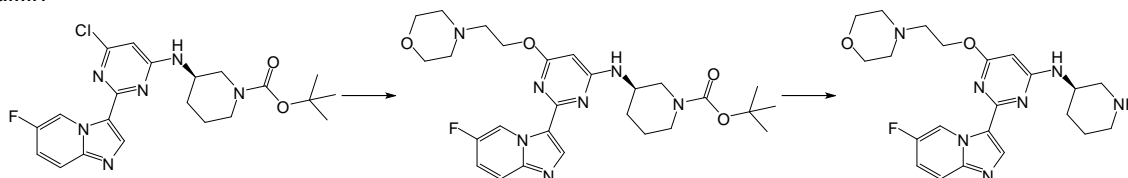
с) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піримідин-4-амін

Одержували із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (160 мг, 0,30 ммоль, препарат 84b) і трифтороцтової кислоти (235 мкл, 3,05 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. Цільову сполуку одержували у вигляді білої напіврідкої речовини (111 мг, 86 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 426 (M+1)⁺

Препарат 85

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін



а) (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси) піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

2-Морфоліноетанол (73 мкл, 0,65 ммоль) добавляли до суспензії гідриду натрію (24 мг 60 % суспензії в мінеральному маслі, 0,60 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хв. Потім добавляли (R)-трет-бутил-3-(6-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат (180 мг, 0,40 ммоль, препарат 73) і одержану реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником впродовж 40 год. Розчинник упарювали і залишок піддавали розподілу між водою і хлороформом. Органічну фазу відокремлювали, промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 94:6 дихлорметан/метанол) і одержували 147 мг (67 %) цільової сполуки як тверду речовину.

МСНР (m/z): 542 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 1,6-2,1 (m, 4H), 2,6 (m, 4H), 2,8 (t, 2H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,7 (m, 4H), 3,9 (m, 1H), 4,6 (t, 2H), 4,9 (s, 1H), 5,6 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

б) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін

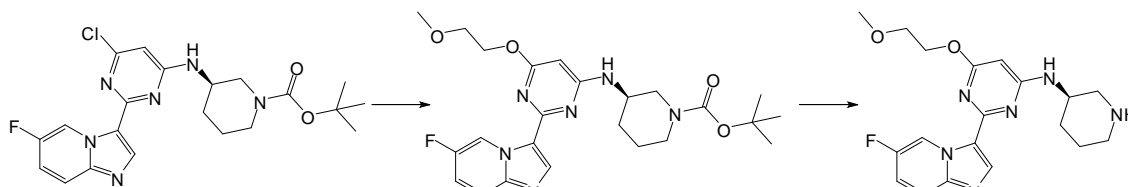
Одержували із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (147 мг, 0,27 ммоль, препарат 85a) і трифтороцтової кислоти (210 мкл, 2,73 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 85:15 дихлорметан/метанол) і одержували 107 мг (89 %) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 442 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,6-2,0 (m, 4H), 2,6 (m, 4H), 2,8-2,9 (m, 5H), 3,2 (dd, 1H), 3,6 (bs, 2H), 3,7 (m, 4H), 4,6 (t, 2H), 5,6 (s, 1H), 5,7 (bs, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,9 (dd, 1H).

Препарат 86

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-6-(2-метоксіетокси)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін



а) (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метоксіетокси) піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували із (R)-трет-бутил-3-(6-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (200 мг, 0,45 ммоль, препарат 73), 2-метоксіетанолу (170 мкл, 2,23 ммоль) і гідриду натрію (90 мг 60 % суспензії в мінеральному маслі, 2,23 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 85а. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували 63 мг (29 %) цільової сполуки як тверду речовину.

МСНР (m/z): 487 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 1,6-2,1 (m, 5H), 3,2 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,9 (bs, 1H), 4,6 (m, 2H), 4,9 (bs, 1H), 5,7 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

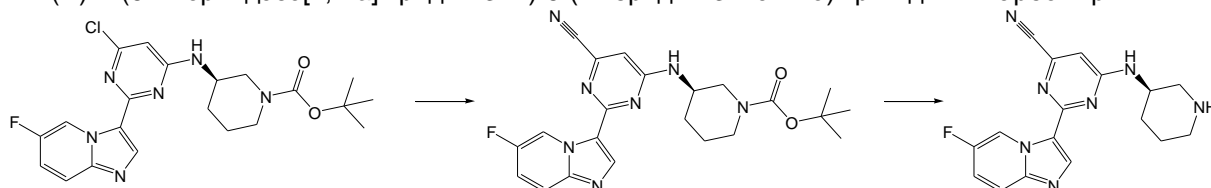
б) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метоксіетокси)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін

Одержували із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метоксигрупу етоксипіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (63 мг, 0,13 ммоль, препарат 86а) і трифтороцтової кислоти (50 мкл, 0,65 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. Цільову сполуку одержували у вигляді коричневої твердої речовини (50 мг, 100 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺

Препарат 87

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(піперидин-3-іламіно)піримідин-4-карбонітрил



а) (R)-трет-бутил-3-(6-ціано-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

Диціаноцинк (220 мг, 1,87 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (286 мг, 0,25 ммоль) добавляли до розчину (R)-трет-бутил-3-(6-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (1,1 г, 2,46 ммоль, препарат 73) в N, N'-диметилформаміді (30 мл) і одержану суміш перемішували при 130°C впродовж 1 год. в атмосфері аргону. Потім розчинник упарювали і залишок піддавали розподілу між водою і хлороформом. Органічну фазу відокремлювали, промивали водою і розсолем, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 95:5 дихлорметан/метанол) і одержували 1,14 г (100 %) цільового продукту у вигляді жовтуватої твердої речовини.

МСНР (m/z): 438 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,5 (s, 9H), 1,6-2,0 (m, 4H), 3,4-4,3 (m, 5H), 5,3 (s, 1H), 5,5 (bs, 1H), 6,5 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,6 (s, 1H).

б) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(піперидин-3-іламіно)піримідин-4-карбонітрил

Одержували із (R)-трет-бутил-3-(6-ціано-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,23 ммоль, препарат 87а) і трифтороцтової кислоти (88 мкл, 1,14 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. Цільову сполуку одержували як білу тверду речовину (77 мг, 100 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

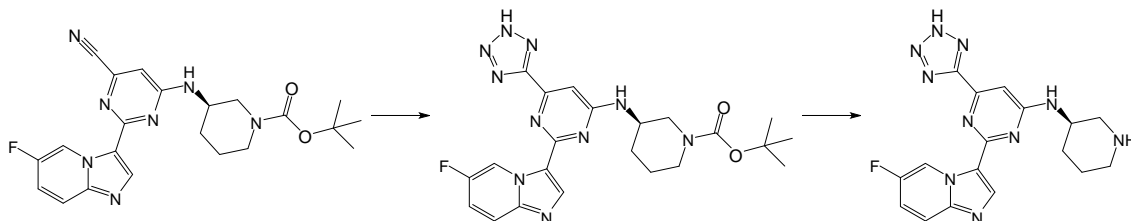
МСНР (m/z): 338 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,5-1,9 (m, 5H), 2,9 (m, 4H), 3,1 (bs, 1H), 6,1 (bs, 1H), 6,5 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

Препарат 88

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)-6-(2H-тетразол-5-іл)піримідин-4-

амін



а) (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2H-тетразол-5-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

Азидотриметилстанан (38 мг, 0,18 ммоль) добавляли до розчину (R)-трет-бутил-3-(6-ціано-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (50 мг, 0,11 ммоль, препарат 87а) в толуолі (2 мл) і одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 4 год. Потім розчинник упарювали і залишок суспендували в діетиловому ефірі і перемішували впродовж ночі. На закінчення жовтувату тверду речовину, що утворилася, відфільтровували і сушили і одержували 50 мг (94 %) цільового продукту.

МСНР (m/z): 481 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 1,6-1,7 (m, 3H), 1,8-2,1 (m, 3H), 3,4-3,6 (m, 3H), 3,9 (bs, 1H), 5,5 (bs, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,7 (dd, 1H), 8,6 (s, 1H), 10,1 (d, 1H).

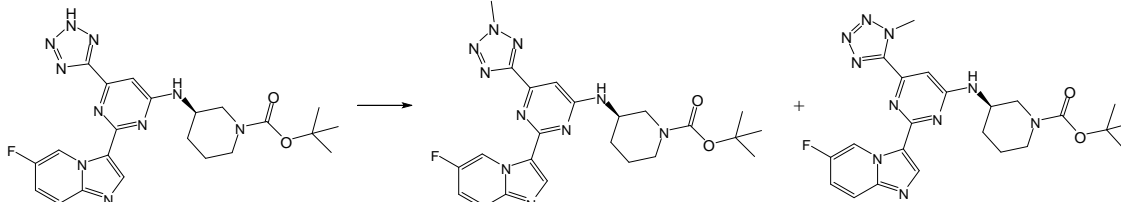
б) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)-6-(2H-тетразол-5-іл)піримідин-4-амін

Одержували із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2H-тетразол-5-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (200 мг, 0,42 ммоль, препарат 88а) і трифтороцтової кислоти (160 мкл, 2,08 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. 54 мг (54 %) цільової сполуки одержували і використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 381 (M+1)⁺

Препарат 89

(R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат і (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат



Карбонат калію (190 мг, 1,35 ммоль) і метилйодид (84 мкл, 1,35 ммоль) добавляли до розчину (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2H-тетразол-5-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (590 мг, 1,23 ммоль, препарат 88а) в N, N'-диметилформаміді (5 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год., потім виливали в 20 мл води. Жовтувату тверду речовину, що утворилася фільтрували, промивали водою і сушили. Неочищену суміш ізомерів очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 94:6 дихлорметан/метанол) і одержували 98 мг (16 %) ізомеру, що знаходиться в меншій кількості, пік, що елюється першим, і 125 мг (21 %) ізомеру, що знаходиться в більшій кількості, що елюється другим, як тверду речовину.

Ізомер, що знаходиться в меншій кількості:

МСНР (m/z): 495 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 1,6-2,1 (m, 5H), 3,4-3,6 (m, 3H), 3,8 (d, 1H), 4,6 (s, 3H), 5,7 (bs, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

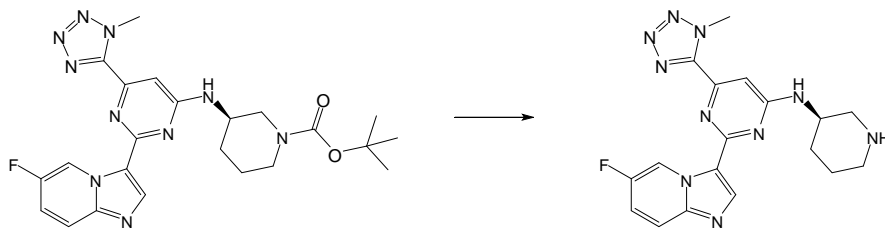
Ізомер, що знаходиться в більшій кількості:

МСНР (m/z): 495 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 1,6-2,1 (m, 5H), 3,5 (m, 3H), 3,8 (d, 1H), 4,5 (s, 3H), 5,3 (bs, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,6 (s, 1H), 10,1 (dd, 1H).

Препарат 90

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін



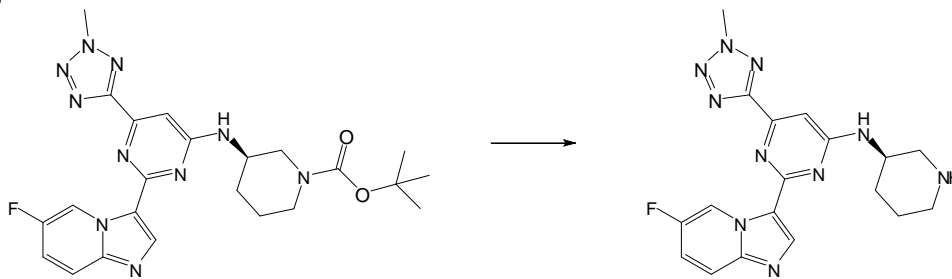
Одержували із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (98 мг, 0,20 ммоль, ізомер, що міститься в меншій кількості, препарату 89) і трифтороцтової кислоти (152 мкл, 1,97 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. Одержували 48 мг (61 %) цільової сполуки і використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 395 (M+1)⁺

¹Н ЯМР δ (CDCl₃): 1,6-2,0 (m, 5H), 2,9 (m, 3H), 3,2 (dd, 1H), 4,3 (bs, 1H), 4,6 (s, 3H), 6,0 (bs, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

Препарат 91

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін



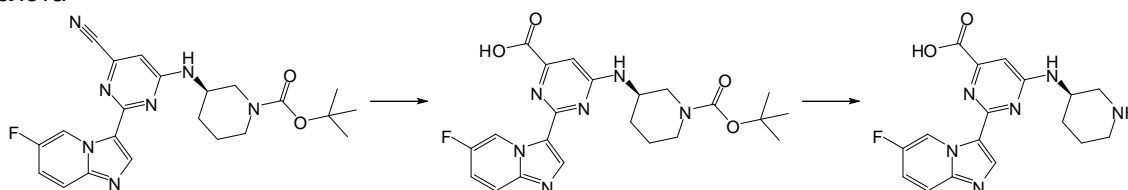
Одержували із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (125 мг, 0,25 ммоль, ізомер препарату 89, що міститься в більшій кількості) і трифтороцтової кислоти (195 мкл, 2,53 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. Одержували 40 мг (40 %) цільової сполуки і використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 395 (M+1)⁺

¹Н ЯМР δ (CDCl₃): 1,6-2,0 (m, 5H), 2,8-2,9 (m, 3H), 3,2 (dd, 1H), 4,5 (s, 3H), 5,7 (bs, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,6 (s, 1H), 10,1 (dd, 1H).

Препарат 92

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(піперидин-3-іламіно)піримідин-4-карбонова кислота



а) (R)-6-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-карбонова кислота

8 н. Водний розчин гідроксиду натрію (4,5 мл, 36 ммоль) добавляли до розчину (R)-трет-бутил-3-(6-ціано-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (450 мг, 1,03 ммоль, препарат 87а) в метанолі (8 мл) і одержану суміш нагрівали при 100°C впродовж 1 год. мікрохвильовим випромінюванням. Потім реакційну суміш розбавляли водою і після промивання водного розчину хлороформом, його підкисляли, поки не осаджувалася біла тверда речовина (рН=4). Продукт екстрагували хлороформом і органічну фазу промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали і одержували 247 мг (53 %) цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 457 (M+1)⁺

б) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(піперидин-3-іламіно)піримідин-4-карбонова кислота

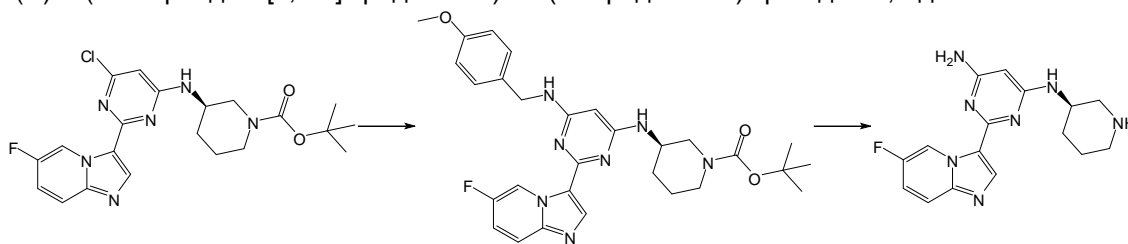
Одержували із (R)-6-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-карбонової кислоти (247 мг, 0,54 ммоль, препарат 92а) і трифтороцтової кислоти (210 мкл, 2,73 ммоль) за експериментальною методикою, що описана

для препарату 74b. Одержували 167 мг (87 %) цільової сполуки і використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 357 (M+1)⁺

Препарат 93

5 (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-N⁴-(піперидин-3-іл)піримідин-4,6-діамін



а) (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-6-(4-метоксибензиламіно)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

10 Одержували із (R)-трет-бутил-3-(6-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (245 мг, 0,55 ммоль, препарат 73) і (4-метоксифеніл)метанаміну (376 мг, 2,74 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 76a. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 93:7 дихлорметан/метанол) і одержували 181 мг (60 %) цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

15 МСНР (m/z): 548 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 1,6-2,0 (m, 3H), 3,2 (bs, 2H), 3,6 (m, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,5 (d, 2H), 4,7 (d, 1H), 5,1 (bs, 1H), 5,3 (bs, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,6 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,9 (dd, 1H).

б) (R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-N⁴-(піперидин-3-іл)піримідин-4,6-діамін

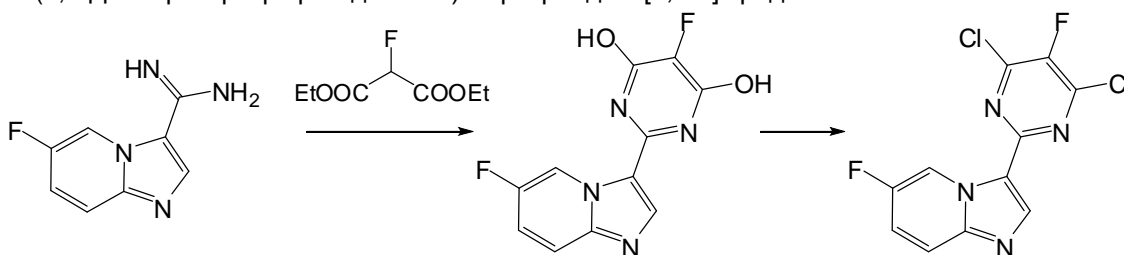
20 Трифтороцтову кислоту (255 мкл, 3,32 ммоль) добавляли до розчину (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-6-(4-метоксибензиламіно)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (181 мг, 0,33 ммоль, препарат 93a) в метиленхлориді (2 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 64 год. і при 50°C впродовж ще 20 год. Потім розчинник упарювали і залишок обробляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Водний розчин екстрагували хлороформом і органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали і одержували 108 мг (100 %) цільового продукту у вигляді жовтуватої твердої речовини.

МСНР (m/z): 328 (M+1)⁺

30 ¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,8-2,0 (m, 3H), 2,6-2,9 (m, 4H), 3,2 (dd, 1H), 4,6 (bs, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,4 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 10,0 (dd, 1H).

Препарат 94

3-(4,6-Дихлор-5-фторпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-a]піридин



а) 5-Фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4,6-діол

35 Одержували із 6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-карбоксимідаміду (2,00 г, 8,39 ммоль, препарат 42b) і діетил-2-фтормалонату (2,65 мл, 16,8 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 72a. 0,95 г (43 %) Цільовий продукт виділяли у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 265 (M+1)⁺

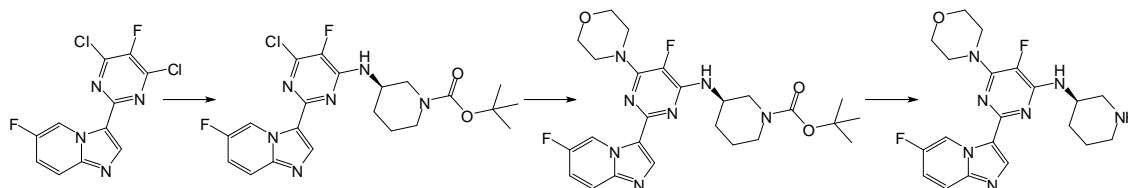
40 ¹H ЯМР δ (DMSO-d₆): 7,6 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 12,6 (bs, 1H).

б) 3-(4,6-Дихлор-5-фторпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-a]піридин

Одержували із 5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)піримідин-4,6-діолу (0,95 г, 3,60 ммоль, препарат 94a) і оксихлориду фосфору (7,35 мл) за експериментальною методикою, що описана для препарату 72b. Цільову сполуку одержували як тверду речовину (0,71 г, 63 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

45 МСНР (m/z): 302 (M+1)⁺

Препарат 95
(R)-5-Фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-морфоліно-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін



а) (R)-трет-бутил-3-(6-хлор-5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували із 3-(4,6-дихлор-5-фторпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (420 мг, 1,39 ммоль, препарат 94b) і (R)-трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату (560 мг, 2,79 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 73. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 95:5 дихлорметан/метанол) і одержували 400 мг (62 %) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 465 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 1,6-2,1 (m, 4H), 3,5 (m, 3H), 3,8 (d, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,4 (bs, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,7 (dd, 1H).

б) (R)-трет-бутил-3-(5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-морфолінопіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

Одержували із (R)-трет-бутил-3-(6-хлор-5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (190 мг, 0,41 ммоль, препарат 95a) і морфоліну (180 мг, 2,07 ммоль) в N-метилпіролідоні (2 мл) за експериментальною методикою, що описана для препарату 76a. Суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 130°C впродовж 2 год. Одержували 140 мг (66 %) цільової сполуки і використовували на наступній стадії без додаткового очищення

МСНР (m/z): 516 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 1,6-1,9 (m, 5H), 3,5 (bs, 3H), 3,7 (m, 4H), 3,8 (m, 4H), 4,2 (m, 1H), 4,9 (bs, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

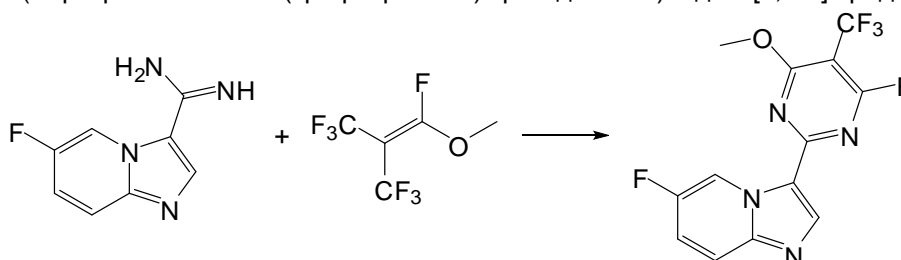
в) (R)-5-Фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-морфоліно-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін

Одержували із (R)-трет-бутил-3-(5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-морфолінопіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (140 мг, 0,27 ммоль, препарат 95b) і трифтороцтової кислоти (50 мкл, 0,65 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. Одержували 80 мг (71 %) цільової сполуки як тверду речовину і використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 416 (M+1)⁺

Препарат 96

6-Фтор-3-(4-фтор-6-метокси-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин



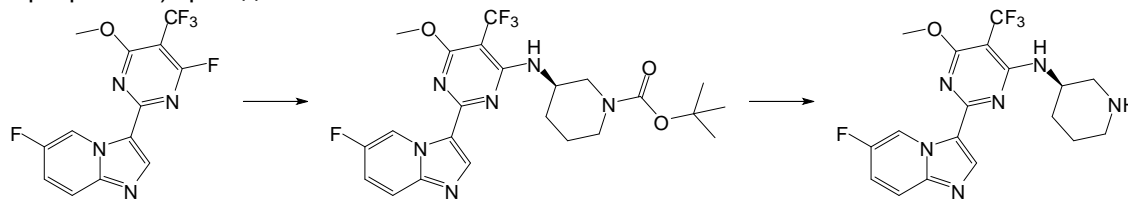
Воду (8 мл) і 1,3,3,3-тетрафтор-1-метокси-2-(трифторметил)проп-1-ен (670 мкл, 7,08 ммоль) добавляли до суспензії 6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксимідаміду (1,52 г, 4,76 ммоль, препарат 42b) в метиленхлориді (10 мл). Реакційну суміш охолоджували в бані з льодом і добавляли 8М водний розчин гідроксиду натрію (2,36 мл, 19 ммоль). Після перемішування впродовж 3 год. при температурі оточуючого середовища суміш розбавляли надлишком метиленхлориду. Органічний шар відокремлювали і промивали 2 н. водним розчином хлористоводневої кислоти, водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник упарювали і одержували 236 мг (15 %) цільової сполуки у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

МСНР (m/z): 331 (M+1)⁺

Препарат 97

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-метокси-N-(піперидин-3-іл)-5-

(трифторметил)піримідин-4-амін



a)

(R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-метокси-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат

5 (R)-Трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилат (286 мг, 1,43 ммоль) добавляли до розчину 6-фтор-3-(4-фтор-6-метокси-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (236 мг, 0,71 ммоль, препарат 96) в етанолі (5 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Тверду речовину, що осіла, відфільтровували, промивали і сушили. Із

10 фільтрату упарювали розчинник і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 95:5 дихлорметан/метанол). Тверду речовину, одержану фільтруванням і очищенням, об'єднували і одержували 283 мг (78 %) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 511 (M+1)⁺

b)

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-метокси-N-(піперидин-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-4-амін

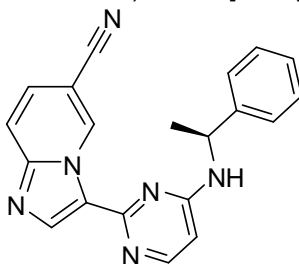
15 Одержували із (R)-трет-бутил-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-метокси-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (106 мг, 0,21 ммоль, препарат 97a) і трифтороцтової кислоти (80 мкл, 1,04 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 74b. Одержували 81 мг (95 %) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

20 МСНР (m/z): 411 (M+1)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,6-2,0 (m, 5H), 2,8-2,9 (m, 3H), 3,2 (dd, 1H), 4,1 (s, 3H), 4,3 (m, 1H), 6,2 (bs, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

Приклад 1

3-(4-([(1S)-1-Фенілетил]аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



25

Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (0,102 г, 40 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b, 0,175 г, 0,74 ммоль) і (S)-1-фенілетиламіну (0,48 мл, 3,68 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a. Розчинник видаляли в вакуумі і залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою

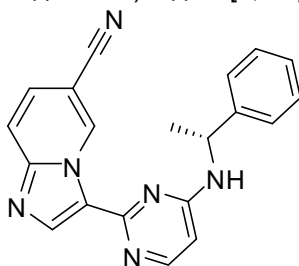
30 фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (0,102 г, 40 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

МСНР (m/z): 341 (M+1)⁺.

35 ¹H-ЯМР δ (DMSO-d₆): 1,53 (d, 3H), 5,28 (bs, 1H), 6,52 (bs, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,42 (bs, 1H), 10,27 (bs, 1H).

Приклад 2

3-(4-([(1R)-1-Фенілетил]аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



Одержували як білу тверду речовину (70 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-

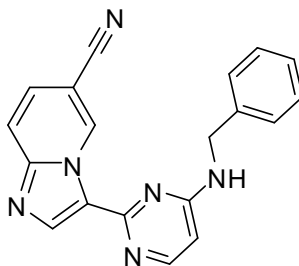
а)піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і (R)-1-фенілетиламіну за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a. Після завершення реакції суміш піддавали розподілу між водою і дихлорметаном. Органічний шар промивали водою, розсоллом, сушили (MgSO_4) та упарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 98:2 до 96:4 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 341 ($\text{M}+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMSO-d_6): 1,52 (d, 3H), 5,30 (bs, 1H), 6,52 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,34 (t, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 10,28 (bs, 1H)

Приклад 3

3-[4-(Бензиламіно)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрил



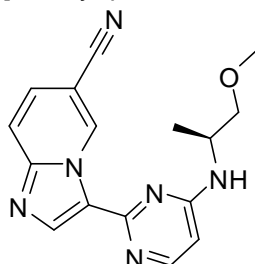
Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (60 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і фенілметанаміну за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a. Цільову сполуку одержували після очищення неочищеної реакційної суміші за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 327 ($\text{M}+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMSO-d_6): 5,76 (bs, 2H), 6,61 (bs, 1H), 7,25-7,4 (m, 5H), 7,68 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,17-8,36 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 10,37 (bs, 1H)

Приклад 4

3-(4-[(1S)-2-Метокси-1-метилетил]аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрил



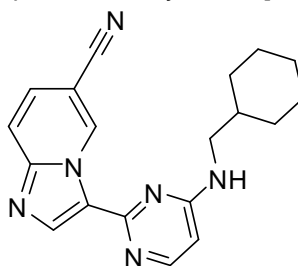
Одержували як білу тверду речовину (33 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і (S)-1-метоксипропан-2-аміну за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a. Після завершення реакції суміш піддавали розподілу між водою і дихлорметаном. Органічний шар промивали водою, розсоллом, сушили (MgSO_4) та упарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 98:2 до 96:4 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 307 ($\text{M}-1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl_3): 1,36 (d, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,27 (bs, 1H), 5,25 (bs, 1H), 6,26 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,56 (s, 1H)

Приклад 5

3-[4-(Циклогексилметил)аміно]піримідин-2-іл)імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрил



Одержували як білу тверду речовину (50 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-

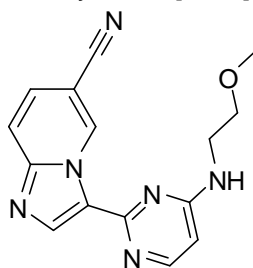
а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і циклогексилметанаміну за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a. Після завершення реакції суміш піддавали розподілу між водою і дихлорметаном. Органічний шар промивали водою і потім екстрагували 2М водним розчином хлористоводневої кислоти. Водну фазу підлугували за допомогою 6М водного розчину гідроксиду натрію і потім екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили (MgSO₄) та упарювали і одержували цільову сполуку.

МСНР (m/z): 333 (M+1)⁺.

¹Н-ЯМР δ (CDCl₃): 0,91-1,93 (m, 10H), 1,92-2,05 (m, 1H), 3,13-3,33 (bs, 1H), 3,40 (d, 2H), 6,24 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,18-8,36 (m, 1H), 8,59 (bs, 1H), 10,56 (bs, 1H).

Приклад 6

3-{4-[(2-Метокіетил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



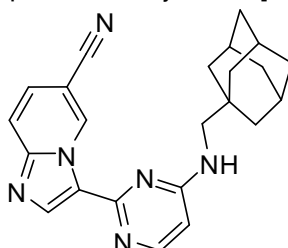
Одержували як білу тверду речовину (60 %) із 3-(4-гідрокіпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і 2-метокіетанаміну за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a.

МСНР (m/z): 295 (M+1)⁺.

¹Н-ЯМР δ (DMCO-d₆): 3,08-3,76 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 6,50 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,84 (bs, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,23 (bs, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,52 (bs, 1H)

Приклад 7

3-{4-[(1-Адамантилметил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



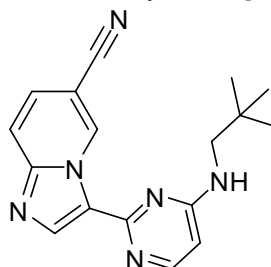
Одержували як білу тверду речовину (51 %) із 3-(4-гідрокіпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і 1-(1-адамантил)метанаміну за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (100:8:1 дихлорметан/метанол/водний розчин аміаку).

МСНР (m/z): 385 (M+1)⁺.

¹Н-ЯМР δ (DMCO-d₆): 1,60-1,66 (m, 12H), 1,86-2,03 (m, 3H), 4,67 (s, 2H), 6,48 (d, 1H), 7,64 (bs, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,48 (bs, 1H), 10,56 (bs, 1H).

Приклад 8

3-{4-[(2,2-Диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



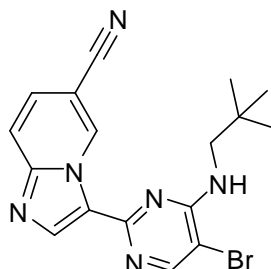
Одержували як білу тверду речовину (26 %) із 3-(4-гідрокіпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і 2,2-диметилпропан-1-аміну за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 307 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,03 (s, 9H), 4,17 (d, 2H), 6,54 (d, 1H), 7,64-7,73 (bs, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,59 (bs, 1H).

Приклад 9

5 3-{5-Бром-4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



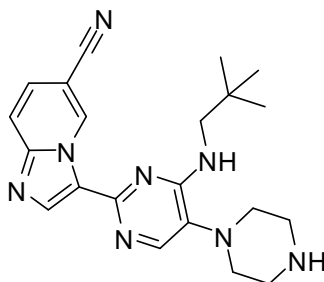
При перемішуванні до розчину 3-{4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (приклад 8, 0,300 г, 1,0 ммоль) в оцтовій кислоті (3,6 мл) добавляли ацетат калію (0,104 г, 1,1 ммоль). Суміш охолоджували (баня з льодом) і по краплям добавляли розчин бром (0,050 мл, 1,0 ммоль) в оцтовій кислоті (0,2 мл). Потім реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж 1 год. Добавляли насичений водний розчин карбонату натрію (30 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсолон, сушили (MgSO₄) та упарювали і одержували цільову сполуку (0,390 г, 98 %) у вигляді майже білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 385/387 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,06 (s, 9H), 3,49 (d, 2H), 5,62 (bt, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 7,80 (ddd, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,48 (m, 1H)

Приклад 10

20 3-{4-[(2,2-Диметилпропіл)аміно]-5-піперазин-1-іл}піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



а) Азот пропускали впродовж 5 хв через суміш 3-{5-бром-4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (приклад 9, 0,105 г, 0,27 ммоль), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (0,152 г, 0,82 ммоль), трет-бутоксиду натрію (0,079 г, 0,82 ммоль) і біфеніл-2-ілди-трет-бутилфосфіну (0,020 г, 0,07 ммоль) в толуолі (2,5 мл), що знаходиться в посудині для проведення реакції в мікрохвильовій печі. Потім добавляли трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,125 г, 0,14 ммоль) і посудину герметизували і обробляли мікрохвильовим випромінюванням впродовж 1 год. при 115 °С. до суміші добавляли воду і етилацетат і органічний шар сушили (MgSO₄) і випарювали. Очищення залишку за допомогою хроматографії з оберненою фазою (С-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) давало трет-бутил-4-{2-(6-ціанімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-5-іл}піперазин-1-карбоксилат (0,023 г, 16 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

МСНР (m/z): 491 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,05 (s, 9H), 1,52 (d, 9H), 2,18 (d, 2H), 3,00-2,86 (m, 4H), 3,53-3,39 (m, 4H), 7,38 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

б) До розчину трет-бутил-4-{2-(6-ціанімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-5-іл}піперазин-1-карбоксилату (0,022 г, 0,04 ммоль) в діоксані (1 мл) добавляли 4М розчин хлориду водню в 1,4-діоксані (0,140 мл, 0,56 ммоль). Суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж 20 год. і потім розчинник упарювали і добавляли воду. Водний шар промивали дихлорметаном і потім підлюговували концентрованим водним розчином аміаку і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар

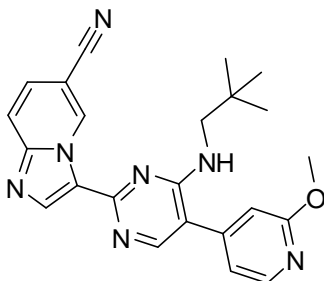
сушили (MgSO_4) та упарювали і одержували (0,008 г, 41 %) цільової сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МСНР (m/z): 391 ($M+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl_3): 1,06 (s, 9H), 3,13-2,90 (m, 8H), 3,46-3,40 (m, 2H), 5,91 (t, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,61 (s, 1H).

Приклад 11

3-[4-[(2,2-Диметилпропіл)аміно]-5-(2-метоксипіридин-4-іл)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



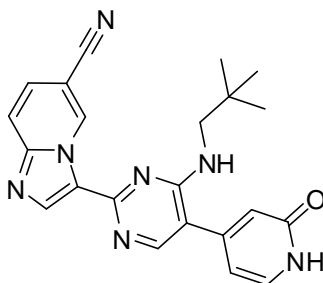
Одержували у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (54 %) із 3-{5-бром-4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (приклад 9) і 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (препарат 38) за експериментальною методикою, що описана для препарату 27d. Неочищений продукт фільтрували через целіт®, осад промивали на фільтрі етилацетатом. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку.

МСНР (m/z): 414 ($M+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl_3): 1,03 (s, 9H), 3,47 (bs, 2H), 4,04 (s, 3H), 5,31 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,34 (t, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

Приклад 12

3-[4-[(2,2-Диметилпропіл)аміно]-5-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



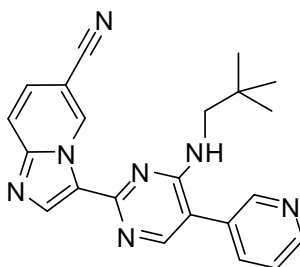
Одержували як тверду речовину (63 %) із 3-[4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]-5-(2-метоксипіридин-4-іл)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (приклад 11) за експериментальною методикою, що описана для препарату 4b.

МСНР (m/z): 400 ($M+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$): 1,05 (s, 9H), 3,47 (d, 2H), 6,34 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,45 (bs, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).

Приклад 13

3-{4-[(2,2-Диметилпропіл)аміно]-5-піридин-3-іл}піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



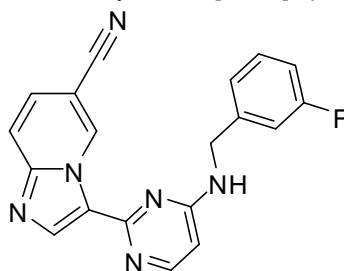
Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (22 %) із 3-(4-гідрокси-5-піридин-3-іліпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 26b) і неопентиламіну за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 384 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,00 (s, 9H), 3,47 (d, 2H), 5,10 (t, 1H), 7,43 (ddd, 1H), 7,51 (dd, 2H), 7,81 (ddd, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,78-8,71 (m, 2H), 10,63 (dd, 1H)

Приклад 14

3-{4-[(3-Фторбензил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



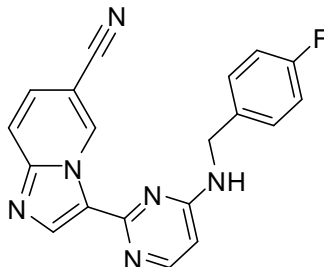
Одержували як білу тверду речовину (17 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і (3-фторфеніл)метанаміну за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 345 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMSO-d₆): 5,02 (bs, 2H), 6,64-6,97 (m, 1H), 7,29-7,46 (m, 1H), 7,59 (bs, 2H), 7,64-7,81 (m, 1H), 7,87-8,07 (m, 1H), 8,10-8,35 (m, 1H), 8,57 (m, 2H), 8,79 (bs, 1H), 10,66 (bs, 1H)

Приклад 15

3-{4-[(4-Фторбензил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



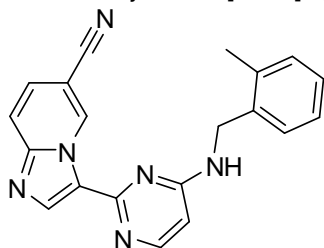
Одержували як білу тверду речовину (11 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і (4-фторфеніл)метанаміну за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 345 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 4,65 (bs, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,95-7,13 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,31-7,45 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,49 (bs, 1H)

Приклад 16

3-{4-[(2-Метилбензил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



Одержували як білу тверду речовину (39 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-

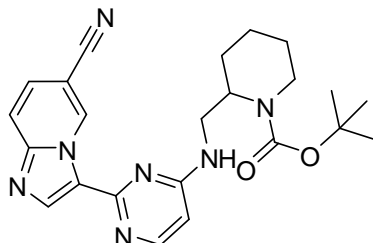
а) піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і о-толілметанаміну за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з наступним добавлянням води і екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали водою, розсоллом, сушили (MgSO_4) та упарювали в вакуумі і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 99:1 до 98:2 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку.

МСНР (m/z): 341 ($\text{M}+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMSO-d_6): 2,43 (m, 3H), 4,52-4,85 (m, 2H), 6,38-6,73 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 3H), 7,30-7,44 (m, 1H), 7,60-7,82 (m, 1H), 7,91-7,94 (m, 1H), 8,04-8,20 (m, 1H), 8,20-8,36 (m, 1H), 8,43-8,61 (m, 1H), 10,40 (bs, 1H).

Приклад 17

трет-бутил-2-({[2-(6-ціаноімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбоксилат



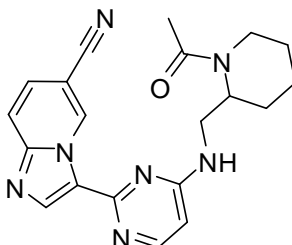
Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (93 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і трет-бутил-2-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (одержували, як описано в публікації Chem Pharm Bull, 1998, 787-796) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з наступним добавлянням води і екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали водою, розсоллом, сушили (MgSO_4) та упарювали в вакуумі і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (98:2 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку.

МСНР (m/z): 434 ($\text{M}+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl_3): 1,46 (s, 9H), 1,55-1,86 (m, 4H), 2,80-2,97 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,44-3,59 (m, 1H), 3,76-4,15 (m, 2H), 4,30-4,51 (m, 1H), 4,49-4,72 (m, 1H), 6,24 (bs, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,22 (bs, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,58 (bs, 1H)

Приклад 18

3-(4-({[1-Ацетилпіперидин-2-іл]метил]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



а) 3-{4-[(Піперидин-2-ілметил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил одержували як білу тверду речовину (0,130 г, 80 %) із трет-бутил-2-({[2-(6-ціаноімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбоксилату (приклад 17, 0,213 г, 0,49 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5b. Після завершення реакції добавляли воду і потім суміш нейтралізували твердим гідрокарбонатом натрію. Одержаний осад відфільтровували, промивали водою і сушили в вакуумі.

МСНР (m/z): 334 ($\text{M}+1$)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMSO-d_6): 1,37-1,62 (m, 4H), 1,65-1,85 (m, 2H), 1,88-2,03 (m, 1H), 2,77-2,97 (m, 2H), 3,45-3,76 (m, 2H), 6,41-6,58 (m, 1H), 7,64-7,77 (m, 1H), 7,87 (bs, 1H), 7,90-7,98 (m, 1H), 8,18-8,40 (m, 1H), 8,58-8,79 (m, 1H), 10,46 (bs, 1H).

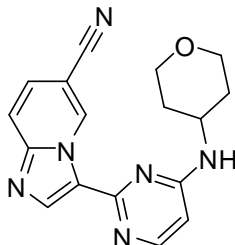
б) Триетиламін (0,13 мл, 0,95 ммоль) і ацетилхлорид (0,05 мл, 0,73 ммоль) при перемішуванні послідовно добавляли до розчину 3-{4-[(піперидин-2-ілметил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (0,100 г, 0,3 ммоль) в дихлорметані (4 мл) і суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж 16 год. Суміш упарювали в вакуумі і потім переносили в дихлорметан і органічний шар промивали 4 % водним розчином гідрокарбонату натрію, водою, розсоллом, сушили (MgSO_4) і випарювали. Очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії (від 98:2 до 96:4 дихлорметан/метанол) давало цільову сполуку (0,040 г, 35 %) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 376 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,11-1,88 (m, 6H), 2,56 (s, 3H), 3,46-3,95 (m, 2H) 4,14-4,31 (m, 1H), 4,29-4,51 (m, 1H), 4,95 (bs, 1H), 6,26-6,60 (m, 1H), 7,62-7,82 (m, 1H), 7,85-8,03 (m, 1H), 8,11-8,35 (m, 1H), 8,49-8,73 (m, 1H), 10,39-10,65 (m, 1H)

5 Приклад 19

3-[4-(Тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрил



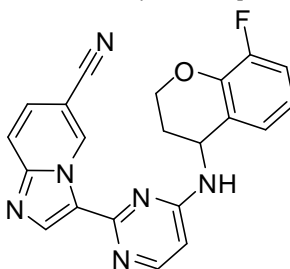
10 Одержували як білу тверду речовину (11 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і тетрагідро-2H-піран-4-амінгідрохлориду за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 321 (M+1)⁺.

15 ¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,65 (d, 2H), 2,12 (d, 2H), 3,64 (d, 2H), 4,07 (d, 2H), 5,03 (bs, 1H), 6,26 (bs, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,27 (bs, 1H), 8,58 (bs, 1H), 10,54 (bs, 1H)

Приклад 20

3-(4-(8-Фторхроман-4-іламіно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрил



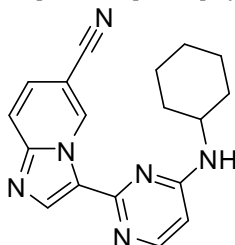
20 Одержували як білу тверду речовину (8 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і (8-фтор-3,4-дигідро-2H-хромен-4-іл)аміну (одержували, як описано в WO2008043019) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

25 ¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,75 (bs, 1H), 2,46-2,26 (m, 2H), 4,51-4,30 (m, 2H), 6,32 (d, 1H), 6,87 (td, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,57 (s, 1H).

Приклад 21

30 3-[4-(Циклогексиламіно)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрил



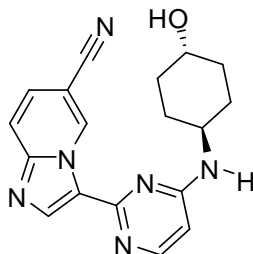
35 Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (53 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і циклогексиламіну за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з наступним добавлянням води і екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали водою, розсоллом, сушили (MgSO₄) і випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 99:1 до 98:2 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку.

МСНР (m/z): 319 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,13-1,40 (m, 6H), 1,39-1,51 (m, 1H), 1,64-1,77 (m, 1H), 1,77-1,89 (m, 2H), 1,95-2,25 (m, 2H), 6,21 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,15-8,37 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,54 (s, 1H)

5 Приклад 22

3-{4-[(Транс-4-гідроксициклогексил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



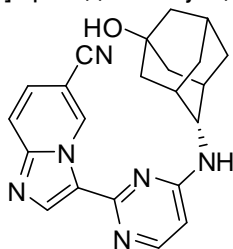
Одержували як тверду речовину (17 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і транс-4-аміноциклогексанолу за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/ацетонітрил/метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 335 (M+1)⁺.

15 ¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,61-1,32 (m, 4H), 2,17 (dd, 4H), 2,67-2,61 (m, 1H), 3,73 (ddd, 1H), 6,23 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).

Приклад 23

3-{4-[(5-Гідрокси-2-адамантил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил

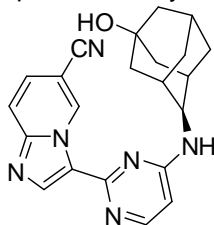


20 Одержували як тверду речовину (1,6 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і (E)-4-амінотрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-олу (препарат 40) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з наступним очищенням за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

Приклад 24

3-{4-[(5-Гідрокси-2-адамантил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



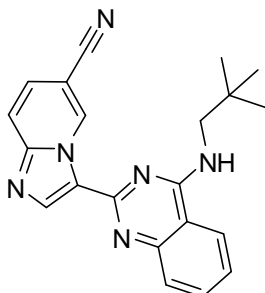
30 Одержували як тверду речовину (6 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і (Z)-4-амінотрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-олу (препарат 41) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з наступним очищенням за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

35 ¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 2,00-1,64 (m, 13H), 6,26 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,51 (s, 1H).

Приклад 25

2-{4-[(2,2-Диметилпропіл)аміно]хіназолін-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



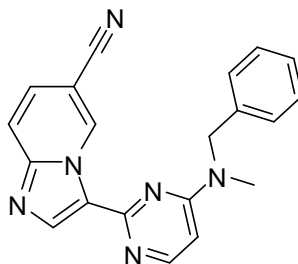
Одержували як тверду речовину (14 %) із 3-(4-гідроксихіназолін-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 24b) і 2,2-диметилпропан-1-аміну за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 357 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,11 (s, 9H), 3,67 (d, 2H), 5,87 (t, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,49 (ddd, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,97-7,91 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,88 (dd, 1H)

Приклад 26

3-{4-[Бензил(метил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



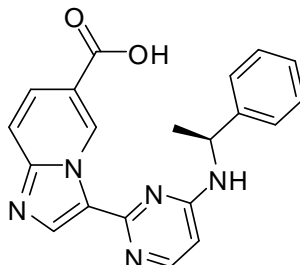
Висушену в сушильній шафі герметизовану пробірку Шленка поміщали імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил (препарат 1, 0,30 г, 2,1 ммоль), N-бензил-2-хлор-N-метилпіримідин-4-амін (препарат 31, 0,24 г, 1,0 ммоль), ацетат калію (0,21 г, 2,1 ммоль) і N, N'-диметилацетамід (3 мл). В пробірці Шленка проводили 3 цикли відкачування - заповнення аргоном, потім добавляли тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,12 г, 0,10 ммоль). Після ще 3 циклів відкачування - заповнення аргоном пробірку Шленка закривали і поміщали в масляну баню при 150°C і суміш перемішували впродовж ночі. Суміш упарювали в вакуумі і залишок піддавали розподілу між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили (MgSO₄) та упарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 99:1 до 98:2 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку (0,105 г, 30 %) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини.

МСНР (m/z): 341 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 3,22 (bs, 3H), 4,91 (bs, 2H), 6,40 (d, 1H), 7,27-7,41 (m, 6H), 7,76 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,49 (bs, 1H)

Приклад 27

3-{4-[(1S)-1-Фенілетил]аміно}піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонова кислота



Суміш 3-[4-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-2-іл]-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (приклад 1, 0,037 г, 0,11 ммоль) і гідроксиду калію (0,033 г, 0,59 ммоль) в етиленгліколі (0,5 мл) нагрівали при 150°C і перемішували впродовж ночі. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, добавляли воду (5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар підкисляли до pH=5 за допомогою 5M водного розчину хлористоводневої кислоти і суспензію

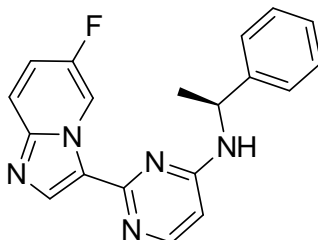
екстрагували хлороформом. Органічний шар сушили (MgSO_4) та упарювали і одержували цільову сполуку (0,010 г, 25 %) у вигляді майже білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 360 ($\text{M}+1$)⁺, 358 ($\text{M}-1$)⁻.

¹Н-ЯМР δ (DMCO-d_6): 1,51 (d, 3H), 5,43 (bs, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 10,63 (bs, 1H)

Приклад 28

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(1S)-1-фенілетил]піримідин-4-амін



а) 2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(4-метоксибензил)-N-[(1S)-1-фенілетил]піримідин-4-амін одержували у вигляді безбарвного масла (0,029 г, 8 %) із 6-фторімідазо[1,2-а]піридину (препарат 2, 0,127 г, 0,93 ммоль), 2-хлор-N-(4-метоксибензил)-N-[(1S)-1-фенілетил]піримідин-4-аміну (препарат 30b, 0,300 г, 0,85 ммоль), ацетату калію (0,138 г, 1,41 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,098 г, 0,08 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 29. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (1:1 гексани/етилацетат).

МСНР (m/z): 454 ($\text{M}+1$)⁺.

¹Н-ЯМР δ (CDCl_3): 1,68 (d, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,41-4,69 (m, 3H), 6,20 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,14-7,24 (m, 1H), 7,26-7,39 (m, 5H), 7,64-7,69 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,81 (bs, 1H).

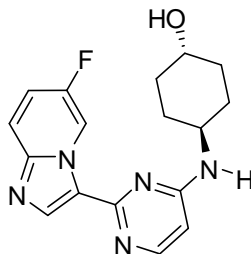
б) Суміш 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(4-метоксибензил)-N-[(1S)-1-фенілетил]піримідин-4-аміну (0,029 г, 0,06 ммоль) і трифтороцтової кислоти (4 мл) перемішували і нагрівали при 65°C в герметизованій пробірці. Через 19 год. суміш упарювали в вакуумі і до залишку добавляли 2М водний розчин хлористоводневої кислоти і етилацетат. Водний шар підлюговували твердим гідрокарбонатом натрію і потім екстрагували хлороформом. Органічний шар сушили (MgSO_4), упарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 100:1 до 50:1 дихлорметан/метанол), з наступним очищенням за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (0,009 г, 42 %) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 334 ($\text{M}+1$)⁺.

¹Н-ЯМР δ (DMCO-d_6): 1,56 (d, 3H), 5,29 (bs, 1H), 6,52 (bs, 1H), 7,17-7,31 (m, 1H), 7,30-7,43 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,52-7,61 (m, 1H), 7,73-7,88 (m, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,37 (bs, 1H), 9,78 (bs, 1H).

Приклад 29

Транс-4-[[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексанол



Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (70 %) із 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-олу (препарат 8b) і транс-4-аміноциклогексанолу за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (дихлорметан/метанол 100:10).

МСНР (m/z): 328 ($\text{M}+1$)⁺.

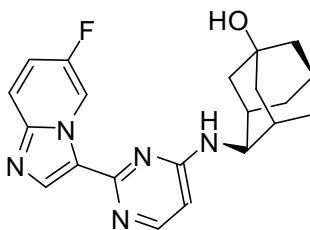
¹Н-ЯМР δ (CDCl_3): 1,38 (dd, 2H), 1,51 (dd, 2H), 2,08 (d, 2H), 2,20 (d, 2H), 3,67 (s, 1H), 5,74 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 7,29-7,16 (m, 1H), 7,73-7,59 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,02 (s, 1H).

Приклад 30

3-(4-((2S,

7S)-5-Гідрокси-2-адамантил]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-

карбонітрил



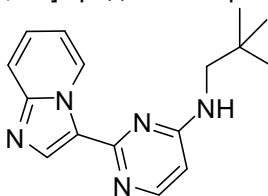
Одержували як тверду речовину (30 %) із 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-олу (препарат 8b) і (4S, 7S)-4-амінотрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-олу за тією ж експериментальною методикою, яка описана для препарату 5a, з тією відмінністю, що реакцію проводили при 60°C. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (9:1 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 380 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,09 (bs, 1H), 1,40-2,02 (m, 10 H), 1,63 (bs, 1H), 2,10 (bs, 1H), 2,29 (bs, 1H), 4,07 (bs, 1H), 4,46 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,96 (bs, 1H)

Приклад 31

N-(2,2-Диметилпропіл)-2-імідазо[1,2-а]піридин-3-ілпіримідин-4-амін



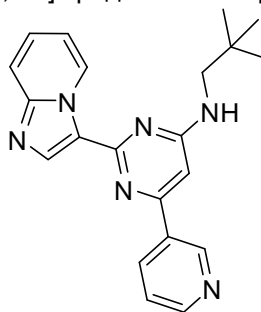
Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (45 %) із 2-імідазо[1,2-а]піридин-3-ілпіримідин-4-олу (препарат 14b) і неопентиламіну за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з наступним добавлянням води і екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали водою, розсоллом, сушили (MgSO₄) і випарювали. Залишок обробляли ізопропіловим спиртом і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили в вакуумі й одержували цільову сполуку.

МСНР (m/z): 282 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,01 (s, 9H), 6,48 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 10,08-9,92 (m, 1H).

Приклад 32

N-(2,2-Диметилпропіл)-2-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-6-піридин-3-ілпіримідин-4-амін



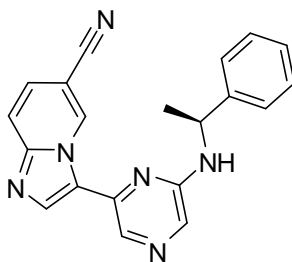
Діізопропілетиламін (0,07 мл, 0,40 ммоль) і неопентиламін (0,05 мл, 0,42 ммоль) при перемішуванні добавляли до розчину 3-(4-хлор-6-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридину (препарат 27d, 0,037 г, 0,11 ммоль) в N, N'-диметилформаміді (1,0 мл) і суміш нагрівали при 90°C в атмосфері аргону. Через 16 год. суміш упарювали в вакуумі і потім переносили в дихлорметан. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили (MgSO₄) та упарювали і одержували цільову сполуку (0,027 г, 60 %).

МСНР (m/z): 359 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,07 (s, 9H), 3,29 (s, 2H), 5,25 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,40-8,33 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,73 (dd, 1H), 9,28 (s, 1H), 10,04 (d, 1H).

Приклад 33

3-(6-((1S)-1-Фенілетил]аміно}піразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



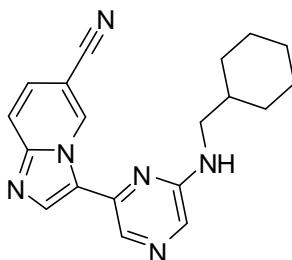
Одержували у вигляді зеленої твердої речовини (73 %) із 6-хлор-N-(1-фенілетил)піразин-2-аміну (препарат 32) і імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 1) за тією ж експериментальною методикою, що й описана в прикладі 26, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (від 99:1 до 98:2 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 341 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,69 (d, 3H), 5,04 (t, 1H), 5,21 (d, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,34-7,51 (m, 5H), 7,75 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,06 (s, 1H)

Приклад 34

3-{6-[(Циклогексилметил)аміно]піразин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



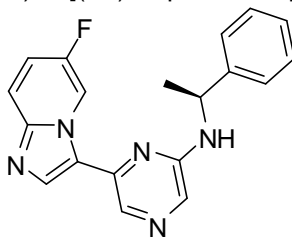
Одержували як тверду речовину (26 %) із 3-(6-гідроксипіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 29, 0,052 г, 0,22 ммоль) і циклогексилметанаміну (0,11 мл, 0,88 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5а.

МСНР (m/z): 333 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMCO-d₆): 0,97-1,13 (m, 2H), 1,25 (bs, 4H), 1,74 (bs, 4H), 1,91 (d, 1H), 3,27 (t, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,88-7,96 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,41 (s, 1H)

Приклад 35

6-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(1S)-1-фенілетил]піразин-2-амін



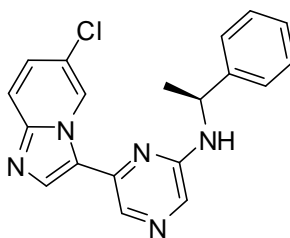
Одержували у вигляді зеленої твердої речовини (25 %) із (S)-6-хлор-N-(1-фенілетил)піразин-2-аміну (препарат 32) і 6-фторімідазо[1,2-а]піридину (препарат 2) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 334 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,66 (d, 3H), 5,01-5,12 (m, 2H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,33-7,46 (m, 5H), 7,63 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,39 (dd, 1H)

Приклад 36

6-(6-Хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(1S)-1-фенілетил]піразин-2-амін



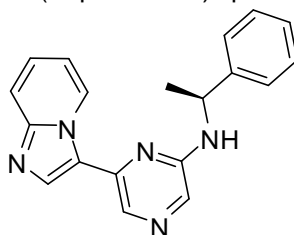
Одержували у вигляді зеленої твердої речовини (71 %) із (S)-6-хлор-N-(1-фенілетил)піразин-2-аміну (препарат 32) і 6-хлорімідазо[1,2-а]піридину (препарат 3) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (від 99:1 до 97:3 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 350 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,60 (s, 3H), 5,08 (bs, 2H), 7,29 (bs, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,41-7,50 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,72 (s, 1H)

Приклад 37

(S)-6-(Імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-фенілетил)піразин-2-амін



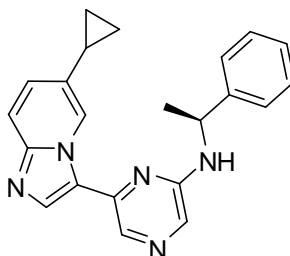
До розчину 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(1S)-1-фенілетил]піразин-2-аміну (приклад 36, 0,100 г, 0,29 ммоль) в етанолі (2 мл) добавляли 10 % паладій на деревному вугіллі (0,006 г) і форміат амонію (0,180 г, 2,9 ммоль). Суміш перемішували і кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 24 год. Добавляли додаткову кількість паладію (0,006 г) і форміату амонію (0,180 г) і перемішування при кип'ятінні зі зворотним холодильником продовжували впродовж 24 год. Цю процедуру повторювали, поки не залишалася невелика кількість вихідної речовини. Потім реакційну суміш фільтрували, упарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (0,023 г, 25 %) у вигляді блідо-зеленої твердої речовини.

МСНР (m/z): 316 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,64 (d, 3H), 5,00 (bs, 2H), 6,66 (t, 1H), 7,28-7,34 (m, 0 H), 7,40 (bs, 4H), 7,65 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,95 (d, 1H)

Приклад 38

6-(6-Циклопропілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(1S)-1-фенілетил]піразин-2-амін



Азот впродовж 5 хв пропускали через суміш (S)-6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-фенілетил)піразин-2-аміну (приклад 36, 0,085 г, 0,24 ммоль), циклопропілборонової кислоти (0,081 г, 0,94 ммоль) і фосфату калію (0,180 г, 0,85 ммоль) в толуолі (1,0 мл) і воді (0,1 мл), що знаходиться в посудині для мікрохвильової печі. Потім добавляли ацетат паладію(II) (0,004 г, 0,01 ммоль) і трициклогексилфосфін (0,014 мг, 0,05 ммоль) і посудину герметизували і обробляли мікрохвильовим випромінюванням впродовж 7 год. при 150 °C. Реакційну суміш піддавали розподілу між дихлорметаном і водою і органічну фазу сушили (MgSO₄) і залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (0,025 г,

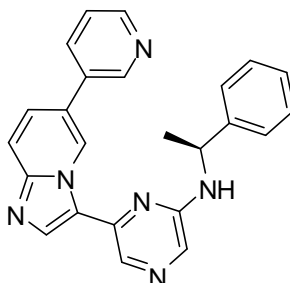
29 %) у вигляді блідо-зеленої твердої речовини.

МСНР (m/z): 356 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 0,73 (bs, 2H), 0,99 (d, 2H), 1,69 (d, 3H), 1,87 (bs, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,05-5,25 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,28-7,48 (m, 5H), 7,59 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 9,42 (s, 1H)

Приклад 39

N-[(1S)-1-Фенілетил]-6-(6-піридин-3-ілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піразин-2-амін



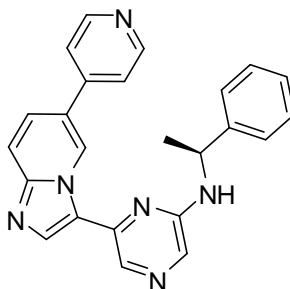
Азот впродовж 5 хв пропускали через суміш (S)-6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-фенілетил)піразин-2-аміну (приклад 36, 0,080 г, 0,23 ммоль), піридин-3-ілборонової кислоти (0,056 г, 0,46 ммоль) і карбонату калію (0,063 г, 0,46 ммоль) в 1,4-діоксані (1,0 мл) і етанолі (0,5 мл), що знаходиться в посудині для мікрохвильової печі. Потім добавляли тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,026 г, 0,02 ммоль) і посудину герметизували і обробляли мікрохвильовим випромінюванням впродовж 3 год. при 150 °С. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок піддавали розподілу між дихлорметаном і водою. Органічний шар сушили (MgSO₄) та упарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 98:2 до 96:4 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку (0,040 г, 45 %) у вигляді блідо-зеленої твердої речовини.

МСНР (m/z): 393 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMSO-d₆): 1,48 (d, 3H), 5,14 (квінтет, 1H), 7,08-7,18 (m, 4H), 7,58 (ddd, 1H), 7,70-7,86 (m, 4H), 7,90 (s, 1H), 8,16 (ddd, 1H), 8,41 (d, 2H), 8,70 (dd, 1H), 8,99 (dd, 1H), 10,01 (dd, 1H)

Приклад 40

N-[(1S)-1-Фенілетил]-6-(6-піридин-4-ілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піразин-2-амін



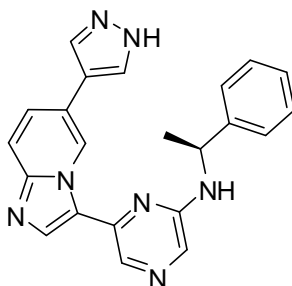
Одержували як тверду речовину (36 %) із (S)-6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-фенілетил)піразин-2-аміну (приклад 36) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 39, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (від 98:2 до 95:5 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 393 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,65 (d, 3H), 5,00 (d, 1H), 5,16 (t, 1H), 7,46-7,58 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,69 (d, 2H), 10,00 (s, 1H)

Приклад 41

N-[(1S)-1-Фенілетил]-6-[6-(1H-піразол-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піразин-2-амін



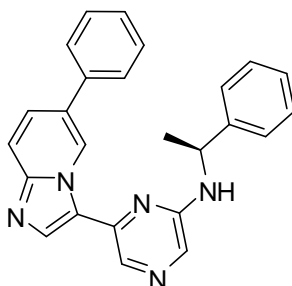
Одержували у вигляді блідо-зеленої твердої речовини (23 %) із (S)-6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-фенілетил)піразин-2-аміну (приклад 36) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 39, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (від 98:2 до 96:4 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 382 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,61 (bs, 3H), 5,26 (bs, 1H), 7,14-7,46 (m, 5H), 7,64-8,48 (m, 7H), 9,94 (bs, 1H)

Приклад 42

N-[(1S)-1-Фенілетил]-6-(6-фенілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піразин-2-амін



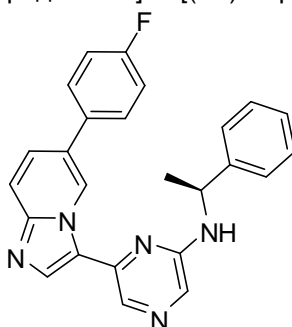
Одержували у вигляді блідо-зеленої твердої речовини (38 %) із (S)-6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-фенілетил)піразин-2-аміну (приклад 36) і фенілборонової кислоти за експериментальною методикою, що описана в прикладі 39, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (від 98:2 до 97:3 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 392 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,25 (bs, 3H), 4,96 (bs, 1H), 5,15 (bs, 1H), 7,35 (bs, 7H), 7,40-7,86 (m, 5H), 8,19 (bs, 1H), 8,34 (bs, 1H), 8,76 (bs, 1H), 9,93 (bs, 1H)

Приклад 43

6-[6-(4-Фторфеніл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-[(1S)-1-фенілетил]піразин-2-амін



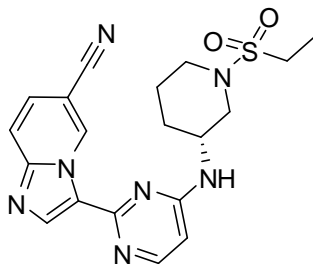
Одержували у вигляді блідо-зеленої твердої речовини (32 %) із (S)-6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-фенілетил)піразин-2-аміну (приклад 36) і 4-фторфенілборонової кислоти за експериментальною методикою, що описана в прикладі 39, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (від 98:2 до 97:3 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 410 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,58 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,22-7,30 (m, 9H), 7,46-7,60 (m, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,86 (dd, 1H)

Приклад 44

3-(4-[[[(3R)-1-(Етилсульфоніл)піперидин-3-іл]аміно]піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



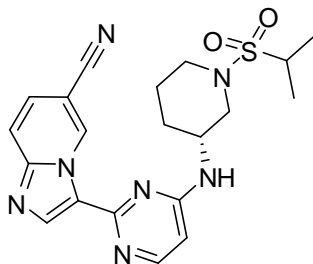
- 5 Триетиламін (0,064 мл, 0,46 ммоль) і етансульфонілхлорид (0,032 мл, 0,34 ммоль) при перемішуванні послідовно добавляли до охолодженого (баня з льодом) розчину 3-{4-[[[(3R)-піперидин-3-іламіно]піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 5b, 0,072 г, 0,23 ммоль) в дихлорметані (3 мл). Суміш нагрівали до температури оточуючого середовища і перемішували впродовж 3 год. Потім добавляли воду і органічний шар промивали водою, розсоллом, сушили (MgSO₄) і випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 98:2 до 96:4 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку (0,052 г, 56 %) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 412 (M+1)⁺.

- 15 ¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,47-1,27 (m, 4H), 1,94 (s, 4H), 3,08-2,87 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 5,33 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,55 (t, 1H).

Приклад 45

3-(4-[[[(3R)-1-(Ізопропілсульфоніл)піперидин-3-іл]аміно]піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



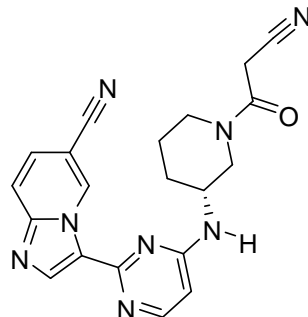
- 20 Одержували як тверду речовину (18 %) із 3-{4-[[[(3R)-піперидин-3-іламіно]піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 5b) і пропан-2-сульфонілхлориду за тією ж експериментальною методикою, що й описана в прикладі 44. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 426 (M+1)⁺.

- 25 ¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,37 (dd, 6H), 1,67-2,09 (m, 4H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,22 (dt, 1H), 3,70 (bs, 4H), 5,41 (bs, 1H), 6,35 (bs, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,55 (s, 1H)

Приклад 46

- 30 3-(4-[[[(3R)-1-(Ціаноацетил)піперидин-3-іл]аміно]піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



- 35 Триетиламін (0,10 мл, 0,72 ммоль) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрил (одержували, як описано в BE875054(A1), 0,148 г, 0,81 ммоль) при перемішуванні послідовно добавляли до розчину 3-{4-[[[(3R)-піперидин-3-іламіно]піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-

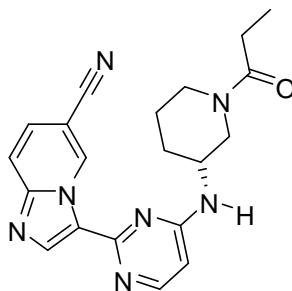
карбонітрилу (препарат 5b, 0,200 г, 0,63 ммоль) в дихлорметані (5 мл). Суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж 24 год. і потім випарювали. Добавляли воду і суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили (MgSO_4), упарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 98:2 до 95:5 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку (0,200 г, 83 %) у вигляді майже білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 387 ($M+1$)⁺.

¹Н-ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$): 1,67-1,49 (m, 2H), 1,89-1,70 (m, 2H), 2,11-1,98 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 3,66 (t, 1H), 3,90 (t, 1H), 4,66 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,69 (dt, 1H), 7,90 (ddd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

Приклад 47

3-(4-((3R)-1-Пропіонілпіперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



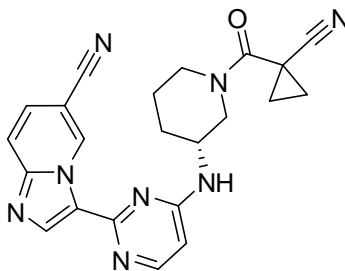
Триетиламін (0,024 мл, 0,17 ммоль) і пропіонілхлорид (0,036 мл, 0,42 ммоль) при перемішуванні послідовно добавляли до розчину 3-(4-((3R)-піперидин-3-іламіно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 5b, 0,050 г, 0,16 ммоль) в дихлорметані (2 мл). Суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж 16 год. потім упарювали в вакуумі і залишок переносили в дихлорметан. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили (MgSO_4) і випарювали. Залишок переносили в 2M водний розчин хлористоводневої кислоти і промивали етилацетатом. Водний шар нейтралізували за допомогою 2M водного розчину гідроксиду натрію і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили (MgSO_4) та упарювали і одержували цільову сполуку (0,032 г, 54 %) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 376 ($M+1$)⁺.

¹Н-ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$): 4,74 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 10,47 (s, 1H).

Приклад 48

3-(4-((3R)-1-((1-Ціаноциклопропіл)карбоніл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



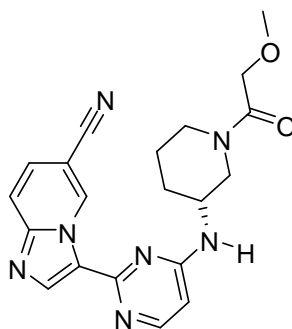
1,1'-Карбонілдіімідазол (0,040 г, 0,25 ммоль) при перемішуванні добавляли до розчину 1-ціаноциклопропанкарбонової кислоти (0,041 г, 0,37 ммоль) в дихлоретані (1 мл). Після перемішування впродовж 15 хв при температурі оточуючого середовища добавляли 3-(4-((3R)-піперидин-3-іламіно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил (препарат 5b, 0,040 г, 0,13 ммоль) і суміш перемішували впродовж ночі. Суміш упарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 98:2 до 95:5 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку (0,035 г, 68 %) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 413 ($M+1$)⁺.

¹Н-ЯМР δ (CDCl_3): 2,04-1,44 (m, 8H), 2,20 (s, 1H), 3,73-3,50 (m, 1H), 4,44-3,88 (m, 2H), 5,08 (bs, 1H), 6,35 (bs, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).

Приклад 49

3-(4-((3R)-1-(Метоксіяцетил)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



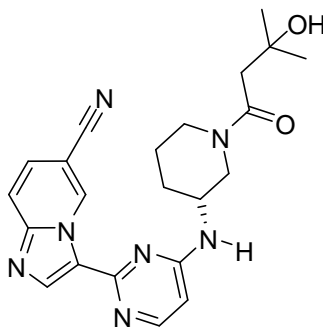
Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (57 %) із 3-{4-[(3R)-піперидин-3-іламіно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 5b) і 2-метоксіоцтової кислоти за експериментальною методикою, що описана в прикладі 48. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

MCHP (m/z): 392 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,57 (s, 3H), 2,19-1,60 (m, 4H), 2,92 (d, 1H), 3,43 (s, 2H), 4,14 (d, 2H), 5,54-4,96 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,52 (s, 1H).

Приклад 50

3-(4-[(3R)-1-(3-Гідрокси-3-метилбутаноїл)піперидин-3-іл]аміно)піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



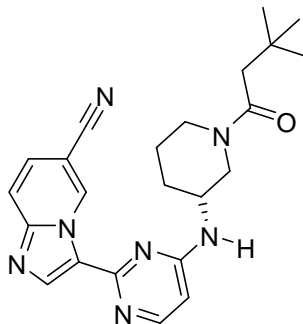
Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (23 %) із 3-{4-[(3R)-піперидин-3-іламіно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 5b) і 3-гідрокси-3-метилбутанової кислоти за експериментальною методикою, що описана в прикладі 48. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

MCHP (m/z): 420 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,33 (d, 6H), 1,65-1,97 (m, 4H), 2,14 (bs, 1H), 2,55 (s, 2H), 3,31-3,96 (m, 2H), 5,04-5,18 (m, 2H), 6,29 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).

Приклад 51

3-(4-[(3R)-1-(3,3-Диметилбутаноїл)піперидин-3-іл]аміно)піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



Одержували у вигляді майже білої твердої речовини із 3-{4-[(3R)-піперидин-3-іламіно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 5b) і 3,3-диметилбутанової кислоти за експериментальною методикою, що описана в прикладі 48.

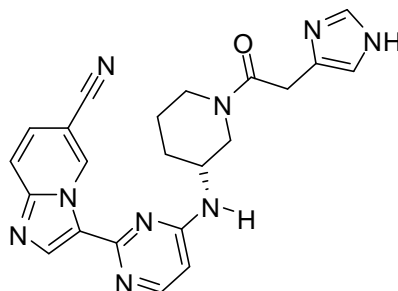
Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 418 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 0,99 (s, 9H), 1,71 (bs, 2H), 1,84 (bs, 2H), 2,13 (bs, 2H), 3,38 (bs, 1H), 3,65 (bs, 2H), 3,96 (bs, 2H), 5,14-5,24 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,29-6,40 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,23-8,35 (m, 1H), 8,61 (s, 1H)

Приклад 52

3-(4-((3R)-1-(1H-Імідазол-4-ілацетил)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



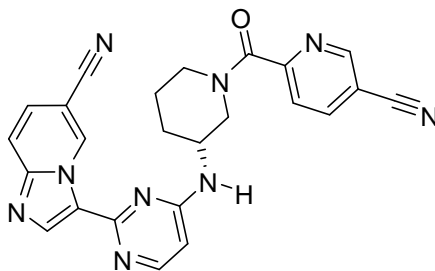
Триетиламін (0,15 мл, 1,1 ммоль) і 1,1'-карбонілдіімідазол (0,228 г, 1,4 ммоль) при перемішуванні добавляли до розчину 2-(1H-імідазол-4-іл)оцтової кислоти (0,120 г, 0,95 ммоль) в N, N'-диметилформаміді (2 мл). Після перемішування впродовж 20 хв. при температурі оточуючого середовища добавляли розчин (R)-3-(4-(піперидин-3-іламіно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 5b, 0,150 г, 0,47 ммоль) в N, N'-диметилформаміді (2 мл) і реакційну суміш перемішували впродовж ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (0,064 г, 32 %) як тверду речовину.

МСНР (m/z): 428 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMCO-d₆): 1,55 (bs, 1H), 1,73 (bs, 1H), 2,02 (bs, 2H), 2,52-2,66 (m, 1H), 3,02-3,51 (m, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,95 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 6,38-6,55 (m, 1H), 6,87 (bs, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,63 (bs, 1H), 10,45 (bs, 1H)

Приклад 53

3-[4-((3R)-1-[(5-Ціанопіридин-2-іл)карбоніл]піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



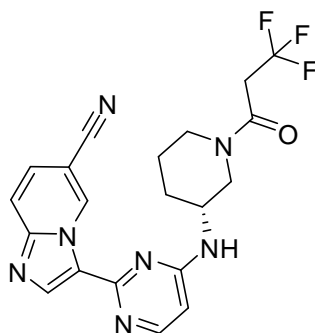
Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (23 %) із 3-[4-((3R)-піперидин-3-іламіно)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 5b) і 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти за експериментальною методикою, що описана в прикладі 48, з тією відмінністю, що N, N'-диметилформамід використовували в реакції як розчинник. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 450 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMCO-d₆): 1,93 (m, 2H), 3,05-2,77 (m, 1H), 3,57 (d, 1H), 4,23-3,71 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,61-7,36 (m, 2H), 7,86 (dd, 2H), 8,60-8,07 (m, 2H), 10,51 (d, 1H).

Приклад 54

3-(4-((3R)-1-(3,3,3-Трифторпропанойл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



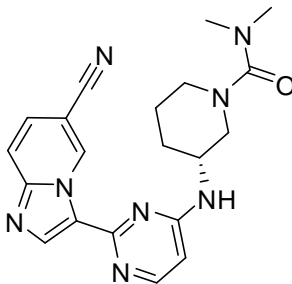
N-[(Диметиламіно)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-ілокси)метилєн]-N-метилметанаінійгексафторфосфат (0,060 г, 0,16 ммоль) і діізопропілетиламін (0,028 мл, 0,16 ммоль) при перемішуванні добавляли до розчину 3,3,3-трифторпропанової кислоти (0,015 мл, 0,17 ммоль) в N, N'-диметилформаміді (2 мл). Суміш перемішували впродовж 10 хв. при температурі оточуючого середовища і потім добавляли 3-{4-[(3R)-піперидин-3-іламіно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил (препарат 5b, 0,050 г, 0,16 ммоль). Суміш перемішували впродовж ночі і потім піддавали розподілу між водою і дихлорметаном. Органічний шар промивали водою, розсолон, сушили (MgSO₄) та упарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 98:2 до 96:4 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку (0,040 г, 60 %) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 430 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,47-1,07 (m, 2H), 1,82 (d, 2H), 2,16 (s, 1H), 3,38 (dt, 2H), 3,93-3,54 (m, 1H), 5,00 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 10,52 (s, 1H).

Приклад 55

(3R)-3-{[2-(6-Ціаноімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}-N, N-диметилпіперидин-1-карбоксамід



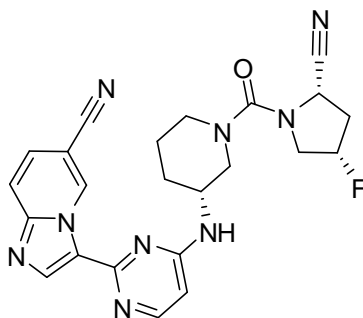
Триетиламін (0,019 мл, 0,14 ммоль) і диметилкарбамоїлхлорид (0,017 мл, 0,18 ммоль) при перемішуванні добавляли до розчину 3-{4-[(3R)-піперидин-3-іламіно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 5b, 0,040 г, 0,13 ммоль) в дихлорметані (1 мл). Суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж 2 год., потім суміш розбавляли дихлорметаном і промивали водою, розсолон, сушили (MgSO₄) і випарювали. Тверду речовину розчиняли в 2M водному розчині хлористоводневої кислоти і промивали етилацетатом. Водний шар підлюговували за допомогою 2M водного розчину гідроксиду натрію і продукт екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили (MgSO₄) та упарювали і одержували цільову сполуку (0,032 г, 65 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МСНР (m/z): 391 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,61 (bs, 1H), 1,85 (d, 1H), 2,89 (s, 6H), 3,31 (bs, 4H), 6,34 (bs, 1H), 7,43-7,32 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,59 (s, 1H).

Приклад 56

3-{4-[(3R)-1-{[(2S, 4S)-2-Ціано-4-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}піперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



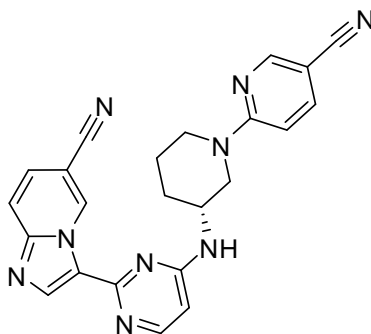
Розчин 1-((2S, 4S)-2-ціано-4-фторпіролідін-1-карбоніл)-3-метил-1H-імідазол-3-ій йодиду (препарат 36, 0,100 г, 0,29 ммоль), (R)-3-(4-(піперидин-3-іламіно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 5b, 94 мг, 0,29 ммоль) і триетиламіну (0,075 мл, 0,54 ммоль) в суміші дихлорметану (2 мл) і N, N'-диметилформаміду (1 мл) перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/ацетонітрил/метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (0,022 г, 17 %) як тверду речовину.

МСНР (m/z): 460 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,62-2,13 (m, 4H), 2,24-2,44 (m, 1H), 2,56 (bs, 1H), 3,29 (bs, 1H), 3,55 (bs, 1H), 3,66-3,95 (m, 3H), 5,09 (bs, 1H), 5,21-5,43 (m, 2H), 6,36 (bs, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,53 (s, 1H)

Приклад 57

3-(4-(((3R)-1-(5-ціанопіридин-2-іл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



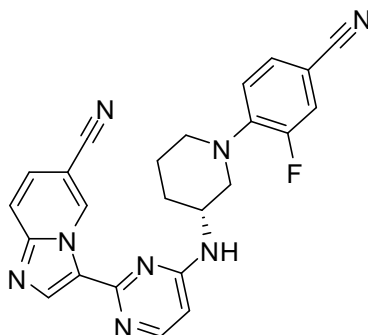
Триетиламін (0,020 мл, 0,14 ммоль) і 6-хлорнікотинонітрил (0,050 г, 0,37 ммоль) при перемішуванні добавляли до розчину 3-{4-[(3R)-піперидин-3-іламіно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 5b, 0,045 г, 0,14 ммоль) в дихлорметані (2 мл). Суміш нагрівали при 50°C в герметизованій пробірці і перемішували впродовж ночі. Суміш піддавали розподілу між дихлорметаном і водою і органічний шар промивали водою, розсолем, сушили (MgSO₄) і випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (98:2 дихлорметан/метанол) і одержували тверду речовину, яку розчиняли в 2M водному розчині хлористоводневої кислоти (2,0 мл) і промивали етилацетатом. Водний шар підлугували за допомогою 2M водного розчину гідроксиду натрію і продукт екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили (MgSO₄) та упарювали і одержували цільову сполуку (0,018 г, 30 %) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 422 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 2,26-1,65 (m, 4H), 3,48-3,27 (m, 2H), 3,99 (dt, 2H), 4,51 (d, 1H), 5,12 (s, 1H), 6,31 (bs, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).

Приклад 58

3-(4-(((3R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



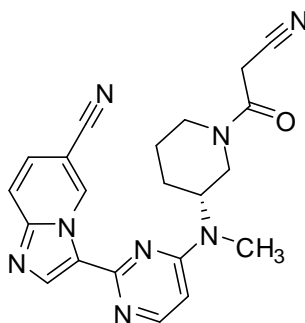
3,4-Дифторбензонітрил (0,022 г, 0,16 ммоль) і карбонат калію (0,025 г, 0,18 ммоль) при перемішуванні добавляли до розчину 3-{4-[(3R)-піперидин-3-іламіно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 5b, 0,040 г, 0,13 ммоль) в N, N'-диметилформаміді (1 мл). Суміш нагрівали при 80°C в герметизованій пробірці і перемішували впродовж ночі. Суміш упарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (98:2 дихлорметан/метанол) і одержану тверду речовину розтирали з діетиловим ефіром і одержували цільову сполуку (0,020 г, 36 %) у вигляді білої твердої речовини.

MCHP (m/z): 439 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 2,06-1,79 (m, 4H), 3,21 (bs, 3H), 3,56-3,45 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,01 (t, 3H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,56 (s, 1H).

Приклад 59

3-{4-[(3R)-1-(Ціаноацетил)піперидин-3-іл](метил)аміно}піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



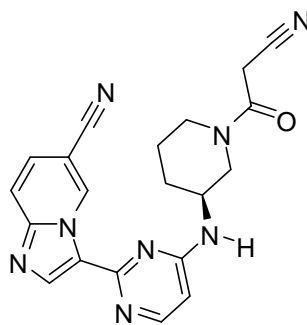
3-[(2,5-Діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксoproпаннітрил (одержували, як описано в BE875054(A1), 0,020 г, 0,11 ммоль) при перемішуванні добавляли до розчину (R)-3-(4-(метил(піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 6b, 0,030 г, 0,09 ммоль) в етанолі (2 мл). Суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж 48 год. і потім випарювали. Добавляли воду і суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили (MgSO₄), упарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (0,013 г, 36 %) як тверду речовину.

MCHP (m/z): 401 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,90 (bs, 2H), 2,07 (bs, 2H), 2,73 (bs, 1H), 3,05 (bs, 3H), 3,11-3,24 (m, 1H), 3,68 (bs, 2H), 3,78 (bs, 1H), 4,74 (bs, 2H), 6,38 (bs, 1H), 7,39 (bs, 1H), 7,78 (bs, 1H), 8,35 (bs, 1H), 8,64 (bs, 1H), 10,43 (bs, 1H).

Приклад 60

3-(4-[(3S)-1-(Ціаноацетил)піперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



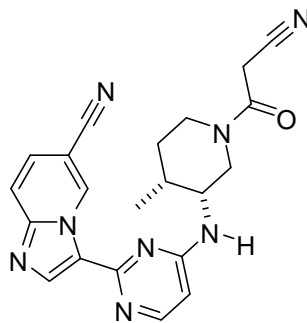
Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (62 %) із 3-{4-[(3S)-піперидин-3-іламіно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 7b) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 97:3 до 96:4 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 4,11 (s, 2H), 4,72 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,50 (s, 1H).

Приклад 61

Цис-3-(4-{1-(ціаноацетил)-4-метилпіперидин-3-іл}аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



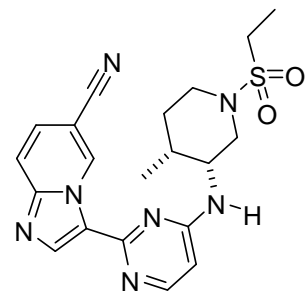
Одержували як білу тверду речовину (26 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і цис-3-(3-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрилу (препарат 34d) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з наступним нагріванням реакційної суміші при 40°C впродовж 48 год. Після завершення реакції суміш піддавали розподілу між водою і етилацетатом. Органічний шар промивали водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, розсоллом, сушили (MgSO₄) та упарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/ацетонітрил/метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 401 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,07 (t, 3H), 2,26-2,11 (m, 1H), 3,31 (d, 2H), 3,58 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 5,06-4,93 (m, 1H), 6,35 (dd, 1H), 7,49-7,35 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,57 (s, 1H), 10,56 (d, 1H).

Приклад 62

Цис-3-(4-{1-(етилсульфоніл)-4-метилпіперидин-3-іл}аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



Одержували у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (44 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і цис-1-(етилсульфоніл)-4-метилпіперидин-3-аміну (препарат 35b) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з

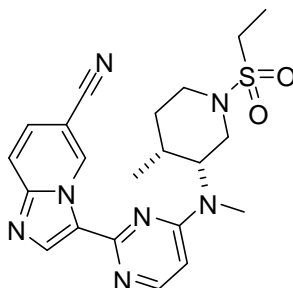
наступним нагріванням реакційної суміші при 45°C впродовж 18 год. Після завершення реакції суміш піддавали розподілу між водою і етилацетатом. Органічний шар промивали водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, розсолон, сушили (MgSO₄) та упарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (98:2 дихлорметан/метанол).

5 MCHP (m/z): 426 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,04 (d, 3H), 1,38 (t, 3H), 1,75-1,52 (bs, 2H), 2,08-1,83 (m, 2H), 3,17-2,81 (m, 4H), 3,89 (d, 2H), 4,61 (s, 1H), 5,48 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).

Приклад 63

10 3-{4-[[1-(Етилсульфоніл)-4-метилпіперидин-3-іл](метил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



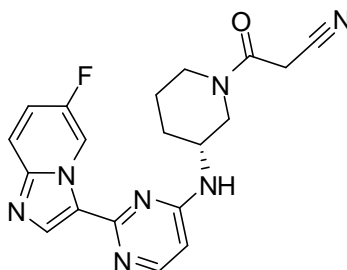
Одержували у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (31 %) із 3-(4-гідроксипіримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 4b) і 1-(етилсульфоніл)-N, 3-диметилпіперидин-4-аміну (препарат 33d) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a, з наступним нагріванням реакційної суміші при 50°C впродовж 96 год. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (97:3 дихлорметан/метанол) і розтирали з метанол і одержували чисту цільову сполуку.

MCHP (m/z): 440 (M+1)⁺.

20 ¹H-ЯМР δ (DMSO-d₆): 1,03 (d, 3H), 1,24 (bs, 3H), 1,72 (bs, 2H), 1,91-2,05 (m, 1H), 2,51 (bs, 3H), 3,10-3,21 (m, 1H), 3,23-3,36 (m, 4H), 3,40-3,40 (m, 2H), 7,86-7,93 (m, 1H), 8,00-8,07 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,85 (bs, 1H), 10,19 (bs, 1H)

Приклад 64

25 3-((3R)-3-{[2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



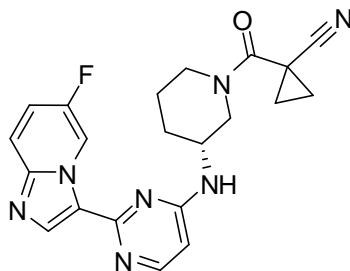
Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (98 %) із 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (препарат 9b) і 3-[(2,5-діоксипіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

MCHP (m/z): 380 (M+1)⁺.

35 ¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,80 (bs, 3H), 1,97 (bs, 1H), 2,16 (bs, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,67 (bs, 2H), 5,00 (s, 1H), 6,28 (dd, 1H), 7,30-7,19 (m, 1H), 7,69 (td, 1H), 8,29 (t, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,96 (ddd, 1H).

Приклад 65

40 (R)-1-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоніл)циклопропанкарбонітрил



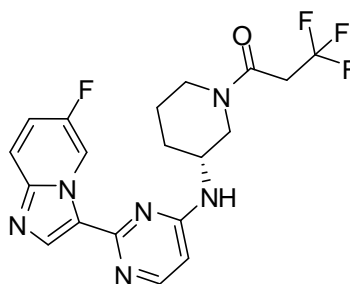
Одержували як білу тверду речовину (76 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (препарат 9b) і 1-ціаноциклопропанкарбонової кислоти за експериментальною методикою, що описана в прикладі 48. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (100:8 дихлорметан/метанол).

МШР (m/z): 406 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,56 (s, 3H), 1,90 (dd, 2H), 2,19 (d, 2H), 4,34-4,16 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,96 (d, 1H).

Приклад 66

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін



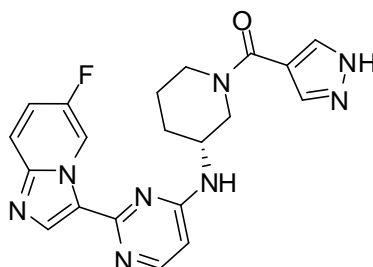
Одержували як білу тверду речовину (59 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (препарат 9b) і 3,3,3-трифторпропаної кислоти за експериментальною методикою, що описана в прикладі 54. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МШР (m/z): 423 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,25 (s, 2H), 1,73 (bs, 2H), 1,90 (bs, 2H), 2,15 (bs, 2H), 3,42 (bs, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,68 (td, 1H), 8,29 (t, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

Приклад 67

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(1H-піразол-4-ілкарбоніл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін



Одержували як тверду речовину (33 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (препарат 9b) і 1H-піразол-4-карбонової кислоти за експериментальною методикою, що описана в прикладі 52. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

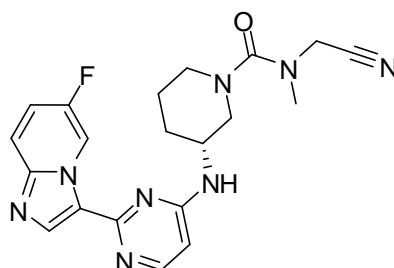
МШР (m/z): 407 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 2,65 (d, 4H), 3,21-3,24 (m, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,79 (d, 2H), 6,27 (d, 1H), 7,00 (bs, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,97 (dd, 1H)

Приклад 68

(3R)-N-(Ціанометил)-3-{[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]піперидин-1-іл}-N-метилпропанамід

аміно}-N-



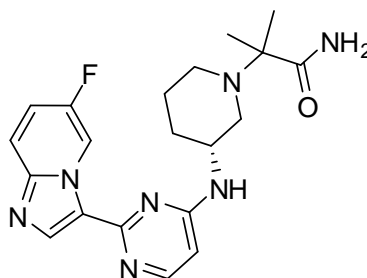
Одержували як тверду речовину (33 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (препарат 9b) і 1-((ціанометил)(метил)карбамоїл)-3-метил-1H-імідазол-3-іййодиду (препарат 37b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 56. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 409 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,67 (bs, 1H), 1,83 (bs, 1H), 2,01 (bs, 1H), 2,26 (bs, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,30 (bs, 1H), 3,44 (bs, 2H), 3,66 (bs, 1H), 3,96-4,17 (m, 2H), 5,75 (bs, 1H), 6,28 (bs, 1H), 7,18-7,32 (m, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,00 (dd, 1H)

Приклад 69

2-((3R)-3-{[2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-2-метилпропанамід



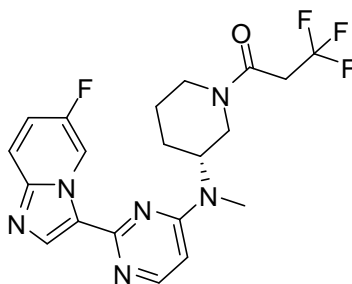
Концентрований водний розчин гідроксиду амонію (0,01 мл) при перемішуванні добавляли до розчину (R)-2,5-діоксопіролідин-1-іл-2-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-метилпропаноату (препарат 10с) в 1,4-діоксані (1 мл) і суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж ночі. Реакційну суміш розбавляли водою і підкисляли за допомогою 2М водного розчину хлористоводневої кислоти і екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали 4 % водним розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом. Водну фазу екстрагували додатковою кількістю дихлорметану і об'єднану органічну фазу сушили (MgSO₄), упарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (0,009 г, 33 %) як тверду речовину.

МСНР (m/z): 398 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,15 (d, 6H), 1,90 (bs, 4H), 2,01-2,14 (m, 2H), 2,28-2,45 (m, 2H), 2,74 (bs, 1H), 3,76-3,87 (m, 2H), 5,53 (bs, 1H), 6,20 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,01 (dd, 1H)

Приклад 70

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-метил-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін



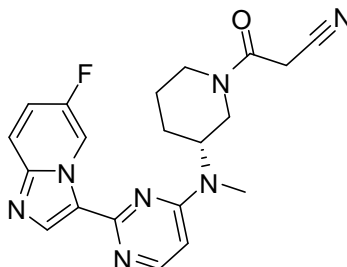
Одержували як білу тверду речовину (83 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-метил-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (препарат 11b) і 3,3,3-трифторпропанової кислоти за експериментальною методикою, що описана в прикладі 54. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-5 % метанол в дихлорметані).

МСНР (m/z): 437 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,83-2,14 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,12-3,41 (m, 3H), 3,78 (bs, 2H), 6,36 (t, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,70 (dt, 1H), 8,30-8,40 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,91 (dd, 1H)

Приклад 71

(R)-3-((2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)(метил)аміно)піперидин-1-іл)-3-оксoproпаннітрил



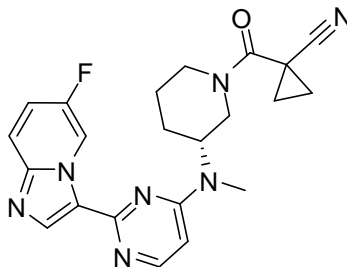
Одержували як білу тверду речовину (77 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-метил-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (препарат 11b) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксoproпаннітрилу (одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-5 % метанол в дихлорметані).

МСНР (m/z): 394 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,71-2,14 (m, 4H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 3,13-3,35 (m, 2H), 3,71-3,86 (m, 2H), 4,62-4,75 (m, 1H), 6,37 (dd, 1H), 7,24 (dt, 1H), 7,68 (dt, 1H), 8,31-8,40 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,86 (dd, 1H)

Приклад 72

(R)-1-(3-((2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)(метил)аміно)піперидин-1-карбоніл)циклопропанкарбонітрил



Одержували як білу тверду речовину (47 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-метил-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (препарат 11b) і 1-ціаноциклопропанкарбонової кислоти за експериментальною методикою, що описана в прикладі 48. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-8 % метанол в дихлорметані) з наступним розтиранням з діетиловим ефіром.

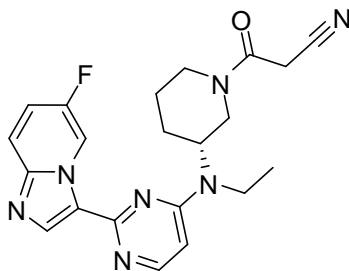
МСНР (m/z): 420 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,55 (bs, 4H), 1,90-2,14 (m, 4H), 2,80-2,94 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,15-3,31 (m, 2H), 4,53 (d, 2H), 6,39 (bs, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,51 (bs, 1H), 9,91 (bs, 1H)

Приклад 73

3-((3R)-3-{Етил[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-3-

оксопропаннітрил



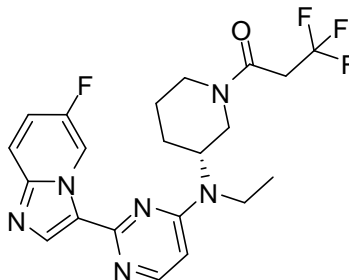
Одержували як білу тверду речовину (77 %) із N-етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-піперидин-3-іл]піримідин-4-аміну (препарат 12b) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (92:8 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 408 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,30 (bs, 3H), 1,77 (bs, 2H), 2,02 (bs, 2H), 2,84 (d, 1H), 3,18 (bs, 2H), 3,39-3,59 (m, 4H), 3,79 (bs, 1H), 4,72 (bs, 1H), 6,33 (bs, 1H), 7,23 (bs, 1H), 7,68 (bs, 1H), 8,32 (bs, 1H), 8,37-8,55 (m, 1H), 9,80-10,01 (m, 1H)

Приклад 74

N-Етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін



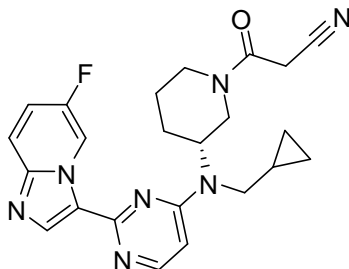
Одержували як тверду речовину (52 %) із N-етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-піперидин-3-іл]піримідин-4-аміну (препарат 12b) і 3,3,3-трифторпропаноїї кислоти за експериментальною методикою, що описана в прикладі 54. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (92:8 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 451 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,30 (t, 3H), 1,92-2,18 (m, 2H), 2,51-2,66 (m, 1H), 2,82 (bs, 1H), 3,14 (s, 2H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,32 (q, 2H), 3,51 (bs, 2H), 3,74-3,92 (m, 1H), 4,79 (t, 1H), 6,34 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,68 (dt, 1H), 8,29-8,36 (m, 1H), 8,42-8,54 (m, 1H), 9,88-9,99 (m, 1H)

Приклад 75

3-((3R)-3-((Циклопропілметил)[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



Одержували як білу тверду речовину (77 %) із N-(циклопропілметил)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-піперидин-3-іл]піримідин-4-аміну (препарат 13b) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-8 % метанол в дихлорметані).

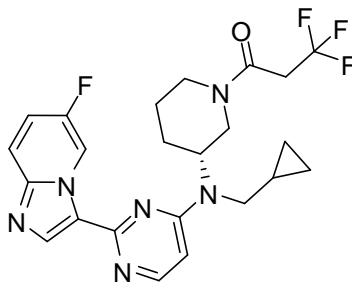
МСНР (m/z): 434 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 0,39 (bs, 2H), 0,67 (s, 2H), 1,08 (bs, 1H), 1,95-2,18 (m, 4H), 2,97 (bs, 1H), 3,14-3,36 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,79 (bs, 1H), 4,66-4,85 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 7,18-

7,30 (m, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,27-8,38 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,92 (dd, 1H)

Приклад 76

N-(Циклопропілметил)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін



5

Одержували як білу тверду речовину (75 %) із N-(циклопропілметил)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-піперидин-3-іл]піримідин-4-аміну (препарат 13b) і 3,3,3-трифторпропанової кислоти за експериментальною методикою, що описана в прикладі 54.

МСНР (m/z): 477 (M+1)⁺.

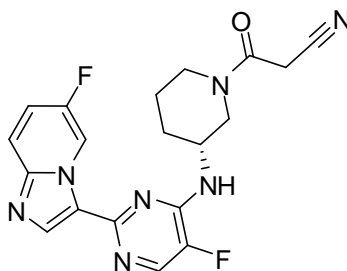
10

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 0,38 (d, 2H), 0,65 (d, 2H), 1,11 (bs, 1H), 1,46 (d, 2H), 1,92-2,19 (m, 2H), 2,92 (bs, 1H), 3,09-3,28 (m, 3H), 3,47 (bs, 2H), 3,86 (bs, 1H), 4,72-4,91 (m, 2H), 6,47 (t, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,27-8,38 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,97 (ddd, 1H)

Приклад 77

3-((3R)-3-[[5-Фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил

15



Одержували як білу тверду речовину (67 %) із (R)-5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (препарат 17b) і 3-[(2,5-діокспіролідін-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-8 % метанол в дихлорметані).

20

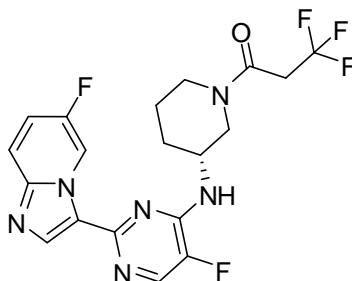
МСНР (m/z): 398 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,73-2,00 (m, 2H), 2,21 (bs, 2H), 3,29-3,39 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,48-3,68 (m, 2H), 4,24-4,41 (m, 2H), 5,18 (bs, 1H), 7,68 (ddd, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,80-9,91 (m, 1H)

25

Приклад 78

5-Фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін



30

Одержували як білу тверду речовину (63 %) із (R)-5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (препарат 17b) і 3,3,3-трифторпропанової кислоти за експериментальною методикою, що описана в прикладі 54. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-8 % метанол в дихлорметані).

МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺.

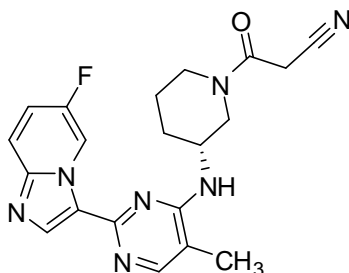
35

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,69-2,01 (m, 3H), 2,18 (bs, 1H), 3,16-3,27 (m, 1H), 3,19-3,46 (m, 2H), 3,48

(d, 1H), 3,54-3,65 (m, 1H), 3,89-4,23 (m, 1H), 4,26-4,37 (m, 1H), 5,04-5,27 (m, 1H), 7,25 (ddd, 1H), 7,69 (td, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,37-8,54 (m, 1H), 9,87 (ddd, 1H)

Приклад 79

3-((3R)-3-[[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



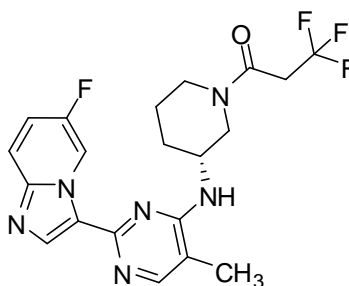
Одержували як білу тверду речовину (66 %) із 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метил-N-[(3R)-піперидин-3-іл]піримідин-4-аміну (препарат 20b) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-8 % метанол в дихлорметані).

МСНР (m/z): 394 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,82 (bs, 2H), 2,09 (bs, 5H), 3,40 (bs, 2H), 3,72-3,88 (m, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,34 (bs, 2H), 4,53-4,82 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 7,22 (bs, 1H), 7,67 (bs, 1H), 8,04-8,18 (m, 1H), 8,39-8,56 (m, 1H), 9,95 (d, 1H)

Приклад 80

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метил-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропанойл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін



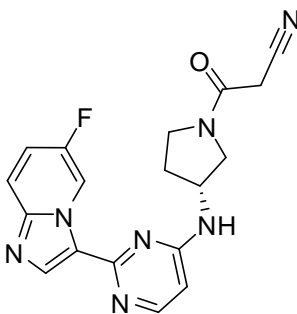
Одержували як білу тверду речовину (59 %) із 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метил-N-[(3R)-піперидин-3-іл]піримідин-4-аміну (препарат 20b) і 3,3,3-трифторпропанової кислоти за експериментальною методикою, що описана в прикладі 54. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-8 % метанол в дихлорметані).

МСНР (m/z): 437 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,68 (s, 3H), 1,77 (bs, 1H), 1,86 (bs, 2H), 2,07 (d, 2H), 2,19 (bs, 1H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,62 (bs, 1H), 3,74-3,94 (m, 2H), 4,39 (bs, 1H), 4,99 (d, 1H), 7,16-7,26 (m, 1H), 7,62-7,73 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,41-8,54 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,96 (bs, 1H)

Приклад 81

3-((3R)-3-[[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]піролідин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



Одержували як білу тверду речовину (15 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піролідин-3-іл)піримідин-4-аміну (препарат 21b) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною

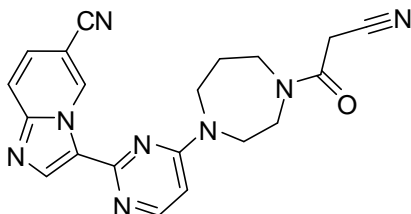
методикою, що описана в прикладі 46. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (9:1 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 366 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 2,03-2,17 (m, 1H), 2,28-2,52 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,63-3,79 (m, 2H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,20-7,31 (m, 1H), 7,69 (ddd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,98 (dd, 1H)

Приклад 82

3-{4-[4-(Ціаноацетил)-1,4-діазепан-1-іл]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил



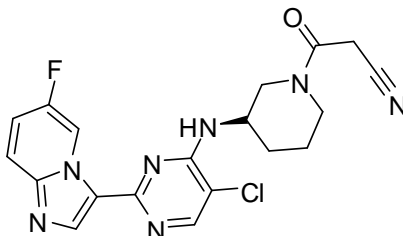
Одержували як білу тверду речовину (5 %) із 3-(4-(1,4-діазепан-1-іл)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (препарат 22b) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,22-1,40 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,46-3,58 (m, 2H), 3,60 (bs, 2H), 3,65-3,94 (m, 2H), 4,26-4,38 (m, 2H), 6,41 (dd, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,35 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,55 (d, 1H)

Приклад 83

3-((3R)-3-[[5-Хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



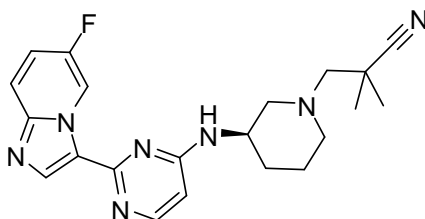
Одержували як тверду речовину (68 %) із 5-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-піперидин-3-іл]піримідин-4-аміну (препарат 43b) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-10 % метанол в дихлорметані).

МСНР (m/z): 414 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): част./млн 1,71-2,03 (m, 2H), 2,20 (dd, 1H), 3,29-3,52 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,59-3,70 (m, 1H), 3,80-3,94 (m, 1H), 4,23-4,42 (m, 1H), 5,33-5,49 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,82 (dd, 1H).

Приклад 84

3-((3R)-3-[[2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-2,2-диметилпропаннітрил



(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін (0,45 г, 1,44 ммоль, препарат 9b) і 2-ціано-2-метилпропіл-4-метилбензолсульфонат (0,18 г, 0,72 ммоль,

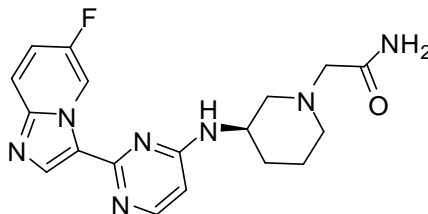
приклад 17b із US2007/299111A1) змішували і перемішували при 125°C впродовж 42 год. Суміш розчиняли в етилацетаті і промивали 1 н. розчином гідроксиду натрію і розсоллом. Органічний шар сушили та упарювали і одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (3 %) як тверду речовину.

МСНР (m/z): 394 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,34 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,81 (bs, 4H), 2,39-2,53 (m, 2H), 2,60 (bs, 2H), 2,80 (br. s., 2H), 2,92 (bs, 1H), 5,67 (bs, 1H), 6,24 (d, 1H), 7,23 (ddd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,21 (bs, 1H), 8,51 (s, 1H), 10,00 (dd, 1H).

Приклад 85

2-((3R)-3-[[2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-іл)ацетамід



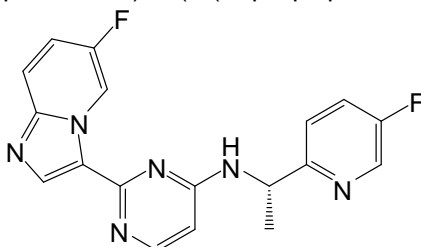
Триетиламін (0,09 мл), потім 2-бромацетамід (0,049 г, 0,36 ммоль) по краплям добавляли до розчину (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (0,1 г, 0,32 ммоль, препарат 9b) в дихлорметані (5 мл). Суміш перемішували при температурі оточуючого середовища впродовж 18 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (61 %) як тверду речовину.

МСНР (m/z): 370 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆): 1,46 (bs, 1H), 1,62 (bs, 1H), 1,71-1,89 (m, 2H), 2,36 (d, 2H), 2,83 (d, 1H), 3,17 (s, 2H), 4,28 (bs, 2H), 6,43 (d, 1H), 7,17 (bs, 1H), 7,37 (bs, 1H), 7,52 (ddd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,97 (bs, 1H).

Приклад 86

(S)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етил)піримідин-4-амін



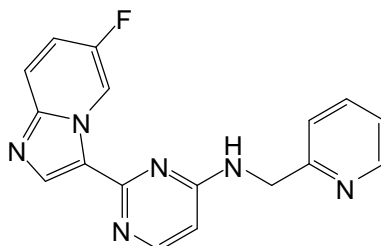
Суміш 3-(4-хлорпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (105 мг, 0,42 ммоль, препарат 44), (S)-1-(5-фторпіридин-2-іл)етанаміну (66 мг, 0,47 ммоль, одержували, як описано в WO2006/82392) і діізопропілетиламіну (400 мкл, 2,52 ммоль) в ТГФ (5 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником до завершення реакції. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок піддавали розподілу між дихлорметаном і 4 % водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічний шар відокремлювали, промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (58 мг, 39 %) як тверду речовину.

МСНР (m/z): 353 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,66 (d, 3H), 5,15-5,44 (m, 1H), 5,98 (d, 1H), 6,24 (bs, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,42-8,56 (m, 1H), 9,94 (d, 1H).

Приклад 87

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піридин-2-ілметил)піримідин-4-амін



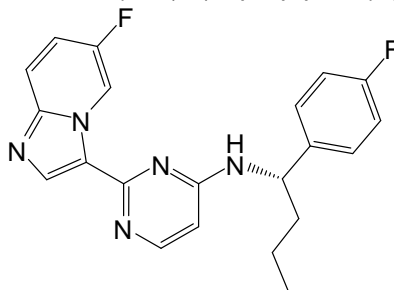
3-(4-Хлорпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридин (43,7 мг, 0,18 ммоль, препарат 44),
 піридин-2-ілметанамін (36 мкл, 0,35 ммоль), 2'-(дициклогексилфосфіно)-N, N-диметилбіфеніл-2-амін (10 мг, 0,03 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0)(13 мг, 0,01 ммоль) і трет-бутоксид натрію (24 мг, 0,25 ммоль) в толуолі (5 мл) нагрівали впродовж ночі при 110°C в атмосфері аргону. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (8 мг, 13 %) як тверду речовину.

МСНР (m/z): 321 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 4,80 (bs, 2H), 6,23 (bs, 1H), 6,32 (d, 1H), 7,14-7,29 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,70 (ddd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,96 (dd, 1H).

Приклад 88

(S)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-(4-фторфеніл)бутил)піримідин-4-амін



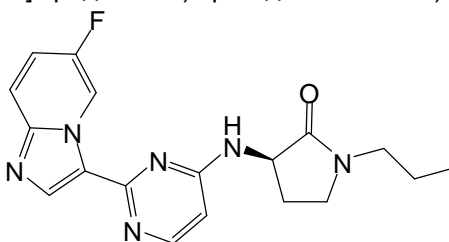
Одержували як білу тверду речовину (37 %) із 3-(4-хлорпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (50 мг, 0,2 ммоль, препарат 44) і (S)-1-(4-фторфеніл)бутан-1-аміну (49 мг, 0,24 ммоль, одержували, як описано в публікації Tetrahedron:Asymmetry 2001, 12(15), 2185-2190) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 87.

МСНР (m/z): 380 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 0,98 (t, 3H), 1,31-1,53 (m, 2H), 1,72-2,04 (m, 2H), 4,82 (bs, 1H), 5,15-5,39 (m, 1H), 6,09 (bs, 1H), 7,04 (t, 2H), 7,22 (ddd, 1H), 7,34 (dd, 2H), 7,66 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,86 (bs, 1H).

Приклад 89

(R)-3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)-1-пропілпіролідин-2-он



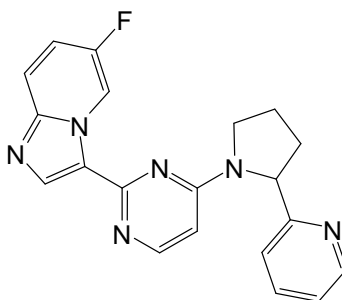
Одержували як білу тверду речовину (5 %) із 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-олу (122 мг, 0,53 ммоль, препарат 8b) і (R)-3-аміно-1-пропілпіролідин-2-ону (170 мг, 0,63 ммоль, одержували, як описано в публікації J. Med. Chem. 1999, 42(18), 3557) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a.

МСНР (m/z): 355 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 0,95 (t, 3H), 1,77 – 1,37 (m, 2H), 2,18 – 1,77 (m, 2H), 3,67 – 3,21 (m, 4H), 5,82 – 5,75 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,37 – 7,16 (m, 1H), 7,74 (dd, 1H), 8,24 (t, 2H), 8,48 (d, 1H), 10,01 (d, 1H).

Приклад 90

6-Фтор-3-(4-(2-(піридин-2-іл)піролідин-1-іл)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин



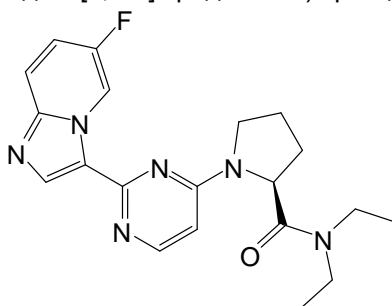
Одержували як білу тверду речовину (22 %) із 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-олу (100 мг, 0,43 ммоль, препарат 8b) і 2-(піролідін-2-іл)піридину (129 мг, 0,87 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a.

5 MСНР (m/z): 361 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,99-2,36 (m, 6H), 2,42-2,73 (m, 2H), 3,45-3,90 (m, 2H), 3,92-4,29 (m, 2H), 4,99 (bs, 2H), 5,55 (bs, 1H), 5,89 (bs, 1H), 6,33 (bs, 1H), 7,05-7,23 (m, 4H), 7,51-7,76 (m, 4H), 8,01-8,40 (m, 4H), 8,52 (s, 1H), 8,63 (d, 2H), 9,34 (bs, 1H), 9,92-10,19 (m, 1H).

Приклад 91

10 (S)-N, N-Діетил-1-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідін-2-карбоксамід



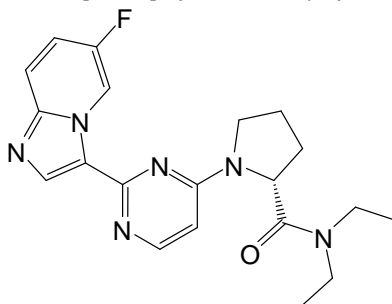
О-(7-Азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат (46 мг, 0,12 ммоль) і діізопропілетиламін (22 мкл, 0,12 ммоль) добавляли до розчину (S)-1-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідін-2-карбонової кислоти (40 мг, 0,12 ммоль, препарат 45b) в N, N'-диметилформаміді (2 мл). Після перемішування впродовж 30 хв. добавляли діетиламін (16 мкл, 0,14 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ще 3 год. Розчинник упарювали і залишок піддавали розподілу між водою і хлороформом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою і розсолон, сушили над сульфатом натрію і розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1: 1 ацетонітрил-метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (17 мг, 37 %) як тверду речовину.

MСНР (m/z): 382 (M⁺).

25 ¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,10 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,66 (bs, 2H), 2,09 (ddd, 2H), 2,27-2,41 (m, 2H), 3,30-3,64 (m, 2H), 3,65-3,84 (m, 2H), 5,10 (bs, 1H), 6,29 (d, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,34 (bs, 1H), 9,93 (bs, 1H).

Приклад 92

(R)-N, N-Діетил-1-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідін-2-карбоксамід



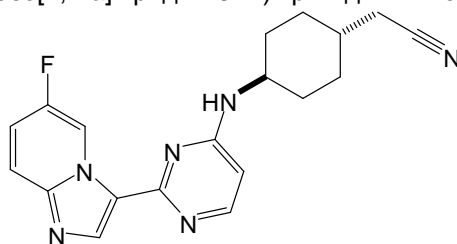
30 Одержували як білу тверду речовину (22 %) із (R)-1-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідін-2-карбонової кислоти (40 мг, 0,12 ммоль, препарат 46b) і діетиламіну (15 мкл, 0,14 ммоль) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 91.

MСНР (m/z): 382 (M⁺).

^1H ЯМР δ (CDCl_3): 1,10 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,99-2,16 (m, 2H), 2,26-2,41 (m, 2H), 3,29-3,63 (m, 5H), 3,67-3,85 (m, 1H), 5,09 (bs, 1H), 6,28 (bs, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (bs, 1H), 9,93 (bs, 1H).

Приклад 93

5 2-((1r, 4r)-4-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)циклогексил)ацетонітрил



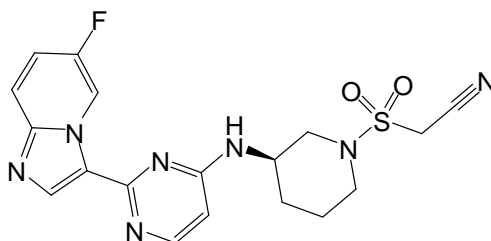
Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (21 %) із 3-(4-хлорпіримідин-2-іл)-6-фторімідазо[1,2-а]піридину (90 мг, 0,36 ммоль, препарат 44) і 2-((1r, 4r)-4-аміноциклогексил)ацетонітрилу (50 мг, 0,36 ммоль, препарат 47b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 86.

МШР (m/z): 351 ($M+1$) $^+$.

^1H -ЯМР δ (CDCl_3): 0,8 (m, 4H), 1,22-1,38 (m, 4H), 1,8 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,3 (d, 2H), 4,9 (bs, 1H), 6,2 (d, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 10,0 (dd, 1H).

Приклад 94

15 (R)-2-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-ілсульфоніл)ацетонітрил



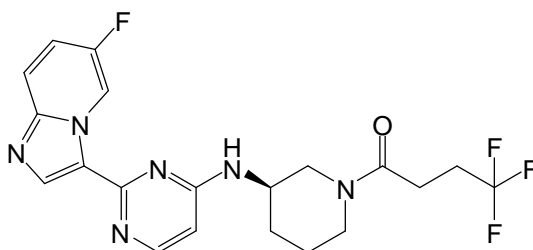
Розчин (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (130 мг, 0,42 ммоль, препарат 9b), ціанометансульфонілхлориду (58 мг, 0,42 ммоль, одержували, як описано в GB125903) і триетиламіну (58 мкл, 0,42 ммоль) в дихлорметані (2 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 48 год. Реакційну суміш розбавляли водою і органічну фазу відокремлювали, промивали 4 % водним розчином гідрокарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і розчинник упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (5 мг, 3 %).

МШР (m/z): 416 ($M+1$) $^+$.

^1H ЯМР δ (CD_3OD): 1,42-2,16 (m, 6H), 2,86 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,88-4,34 (m, 1H), 6,36 (bs, 1H), 7,32-7,54 (m, 1H), 7,58-7,77 (m, 2H), 7,95-8,23 (m, 1H), 8,47 (bs, 1H), 9,97 (bs, 1H).

Приклад 95

30 (R)-4,4,4-Трифтор-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)бутан-1-он



N-Метилморфолін (107 мг, 0,96 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімідгідрохлорид (92 мг, 0,48 ммоль), 1-гідроксибензотриазол (65 мг, 0,48 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) добавляли до розчину 4,4,4-трифторбутанової кислоти (27 мг, 0,19 ммоль) в N, N-диметилацетаміді (1 мл). Після перемішування суміші впродовж ночі розчинник видаляли в вакуумі в апараті DD-4. Залишок розчиняли в етилацетаті і органічний розчин промивали

водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату і розсоллом, сушили над сульфатом натрію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою напівпрепаративної ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) в лужних середовищах (вода з гідрокарбонатом амонію 10 мМ і ацетонітрилом) і одержували кінцеву сполуку (33,8 мг, 80 %) у вигляді білої

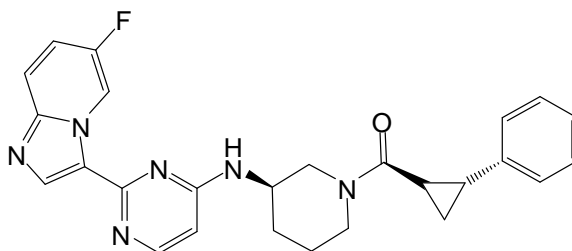
твердої речовини. δ

МСНР (m/z): 437 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,83 (bs, 2H), 2,34-2,74 (m, 6H), 3,18-3,43 (m, 2H), 3,54-4,40 (m, 3 H), 5,17 (bs, 1H), 6,21 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,51 (bs, 1H), 9,94 (d, 1H).

Приклад 96

((R)-3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл) ((1S, 2R)-2-фенілциклопропіл)метанон



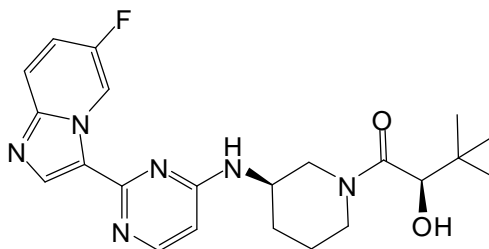
Одержували як білу тверду речовину (20 мг, 45 %) із (1S, 2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти (31 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 457 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 0,96-1,08 (m, 1H), 1,25-1,36 (m, 1H), 1,53 (d, 1H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,90 (bs, 1H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,11-2,28 (m, 2H), 2,30-2,48 (m, 1H), 3,38-3,90 (m, 1H), 4,01-4,24 (m, 2H), 6,30 (d, 1H), 6,59 (bs, 2H), 6,72-6,81 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,42-7,55 (m, 1H), 7,64-7,79 (m, 1H), 7,93-8,23 (m, 1H), 8,36 (s, 1H).

Приклад 97

(R)-1-((R)-3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-гідрокси-3,3-диметилбутан-1-он



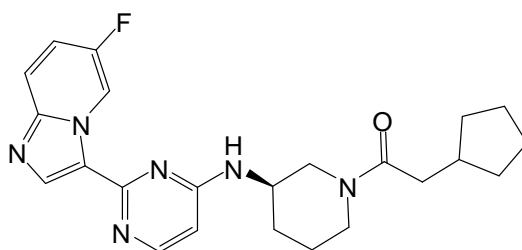
Одержували як білу тверду речовину (32 мг, 78 %) із (R)-2-гідрокси-3,3-диметилбутанової кислоти (25 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 427 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 0,98 (s, 9H), 1,57-1,97 (m, 4H), 2,09-2,30 (m, 1H), 2,69-2,80 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 4,01-4,12 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 6,43 (d, 1H), 7,37-7,52 (m, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,09-8,22 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,51-8,59 (m, 1H), 10,02 (bs, 1H).

Приклад 98

(R)-2-Циклопентил-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етанон



Одержували як білу тверду речовину (29 мг, 70 %) із 2-циклопентилоцтової кислоти (24 мкл,

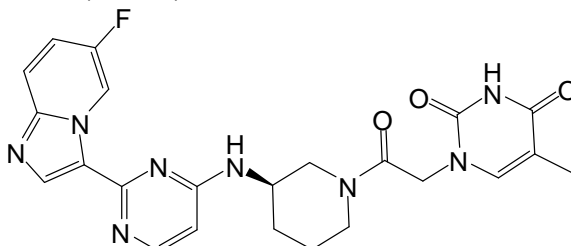
0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 423 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 0,94 (bs, 1H), 1,14-1,28 (m, 1H), 1,32-1,49 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 6H), 1,78-1,99 (m, 3H), 2,04-2,33 (m, 2H), 2,46 (d, 1H), 2,84 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 3,42 (dd, 1H), 3,91 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,70 (td, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 10,02 (d, 1H).

Приклад 99

(R)-1-(2-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон



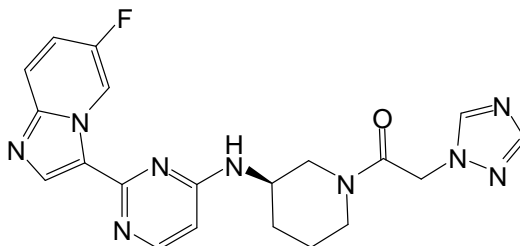
Одержували як білу тверду речовину (21 мг, 45 %) із 2-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)оцтової кислоти (35 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 479 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,52-1,83 (m, 4H), 1,87 (d, 3H), 1,94-2,03 (m, 2H), 2,08-2,26 (m, 1H), 2,91-3,07 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 2H), 3,68-4,02 (m, 2H), 4,42-4,77 (m, 1H), 6,31-6,54 (m, 1H), 7,18-7,33 (m, 1H), 7,37-7,51 (m, 1H), 7,68 (dt, 1H), 8,07-8,26 (m, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,05 (bs, 1H).

Приклад 100

(R)-1-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)етанон



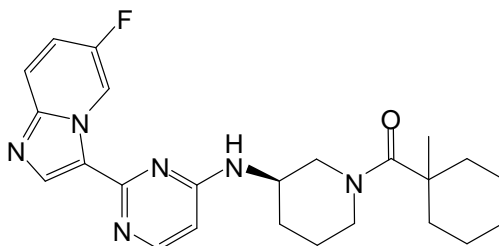
Одержували як білу тверду речовину (10 мг, 25 %) із 2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)оцтової кислоти (24 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 422 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,76 (ddd, 3H), 1,84-2,03 (m, 2H), 2,18 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 3,80-4,06 (m, 2H), 4,56 (bs, 1H), 5,35 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 7,34-7,52 (m, 1H), 7,67 (ddd, 1H), 7,94-8,03 (m, 1H), 8,09-8,25 (m, 1H), 8,44 (m, 2H), 10,04 (bs, 1H).

Приклад 101

(R)-1-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(1-метилциклогексил)метанон



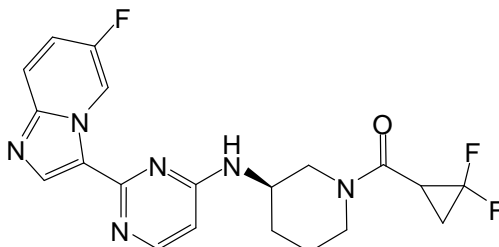
Одержували як білу тверду речовину (13 мг, 31 %) із 1-метилциклогексанкарбонової кислоти (27 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 437 (M+1)⁺.

^1H ЯМР δ (CD_3OD): 1,25 (s, 3H), 1,30-1,57 (m, 9H), 1,58-1,71 (m, 2H), 1,83-1,95 (m, 1H), 2,04 (d, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,80-2,95 (m, 1H), 3,03-3,18 (m, 1H), 4,13 (bs, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 6,38 (bs, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,15 (bs, 1H), 8,43 (s, 1H), 10,02 (bs, 1H).

Приклад 102

5 (2,2-Дифторциклопропіл)((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метанон



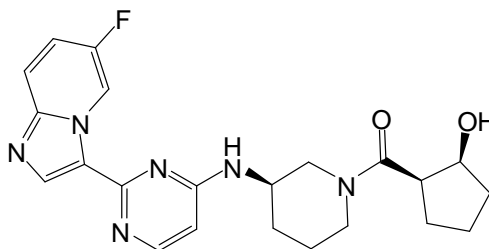
10 Одержували як білу тверду речовину (32 мг, 79 %) із 2,2-дифторциклопропанкарбонової кислоти (23 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 417 (M+1)⁺.

15 ^1H ЯМР δ (CD_3OD): 1,48-1,85 (m, 4H), 1,85-2,06 (m, 3H), 2,10-2,28 (m, 2H), 2,79-3,09 (m, 1H), 3,93-4,10 (m, 2H), 6,31-6,49 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,45-8,52 (m, 1H), 10,04 (bs, 1H).

Приклад 103

((R)-3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл) ((1R, 2S)-2-гідроксициклопентил)метанон



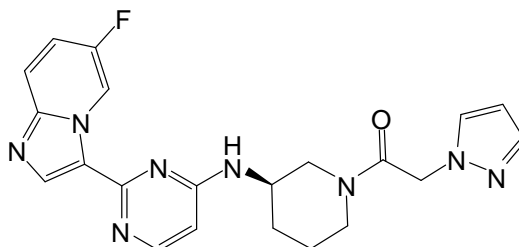
20 Одержували як білу тверду речовину (27 мг, 67 %) із (1R, 2S)-2-гідроксициклопентанкарбонової кислоти (25 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 425 (M+1)⁺.

25 ^1H ЯМР δ (CD_3OD): 1,50-1,99 (m, 8H), 2,15 (s, 2H), 2,79-3,04 (m, 1H), 3,06-3,15 (m, 1H), 3,41-3,53 (m, 1H), 3,75-3,86 (m, 1H), 3,89-4,29 (m, 1H), 4,31-4,49 (m, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,59-4,69 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,34-7,57 (m, 1H), 7,61-7,79 (m, 1H), 8,04-8,26 (m, 1H), 8,32-8,55 (m, 2H), 10,02 (bs, 1H).

Приклад 104

30 (R)-1-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(1H-піразол-1-іл)етанон



35 Одержували як білу тверду речовину (25,5 мг, 63 %) із 2-(1H-піразол-1-іл)оцтової кислоти (24 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

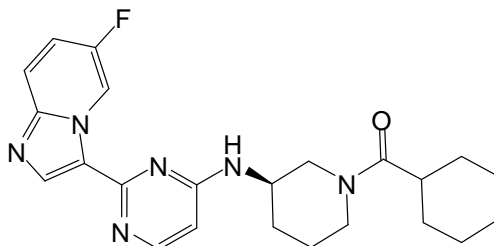
МСНР (m/z): 421 (M+1)⁺.

^1H ЯМР δ (CD_3OD): 1,59-1,97 (m, 4H), 2,18 (bs, 2H), 3,02 (t, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,97-5,17 (m, 2H), 6,33 (t, 1H), 6,35-6,54 (m, 1H), 7,35-7,60 (m, 2H), 7,62-7,74 (m, 2H), 8,07-

8,26 (m, 1H), 8,38-8,50 (m, 1H), 10,05 (bs, 1H).

Приклад 105

(R)-Циклогексил(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метанон



5

Одержували як білу тверду речовину (28 мг, 67 %) із циклогексанової кислоти (25 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 423 (M+1)⁺.

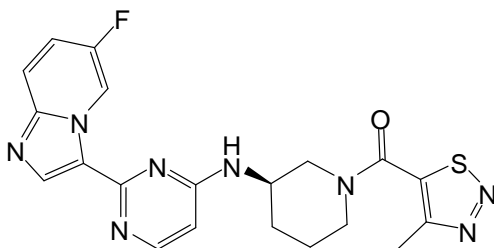
10

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,23-2,01 (m, 7H), 2,07-2,25 (m, 2H), 2,40 (t, 1H), 2,63-2,73 (m, 1H), 2,78 (t, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,56-3,66 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,83-3,99 (m, 2H), 4,15 (bs, 1H), 4,65 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,63-7,76 (m, 2H), 8,09-8,26 (m, 1H), 8,37-8,51 (m, 1H), 10,02 (bs, 1H).

Приклад 106

15

(R)-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-іл)метанон



Одержували як білу тверду речовину (26,8 мг, 63 %) із 4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбонової кислоти (28 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 439 (M+1)⁺.

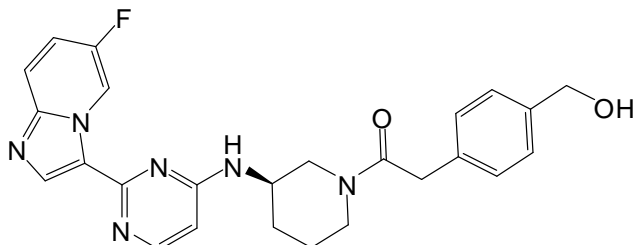
20

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,57-2,27 (m, 8H), 2,51 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,36-3,62 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 6,41 (bs, 2H), 7,37-7,51 (m, 2H), 7,69 (dd, 2H), 8,16 (bs, 5H), 8,52 (bs, 1H), 9,85 (bs, 1H), 10,04 (bs, 1H).

25

Приклад 107

(R)-1-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(4-(гідроксиметил)феніл)етанон



30

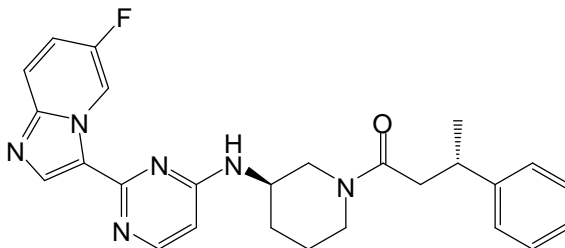
Одержували як білу тверду речовину (14,5 мг, 33 %) із 2-(4-(гідроксиметил)феніл)оцтової кислоти (32 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 461 (M+1)⁺.

35

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,46 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 3,17 (t, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,83-3,91 (m, 1H), 4,33 (bs, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,63 (d, 1H), 6,37 (bs, 1H), 7,02 (bs, 2H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,70 (td, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,36-8,51 (m, 2H), 9,93 (bs, 1H), 10,03 (bs, 1H).

Приклад 108
(S)-1-((R)-3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-фенілбутан-1-он



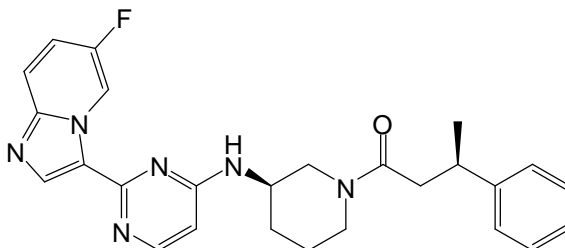
5 Одержували як білу тверду речовину (9 мг, 5 %) із (S)-3-фенілбутанової кислоти (29 мкл, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 459 (M+1)⁺.

10 ¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,11 (d, 3H), 1,34 (d, 3H), 1,48-1,96 (m, 8H), 2,06-2,23 (m, 4H), 2,25-2,43 (m, 1H), 2,47-2,57 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,71-2,85 (m, 2H), 2,98 (d, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,65-3,76 (m, 2H), 3,79 (d, 1H), 4,56 (bs, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,42 (d, 2H), 7,17 (td, 1H), 7,24-7,29 (m, 6H), 7,45 (qd, 2H), 7,66 (dd, 2H), 8,14 (bs, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,38 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 9,94 (bs, 2H), 10,03 (bs, 1H).

Приклад 109

15 (R)-1-((R)-3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-фенілбутан-1-он



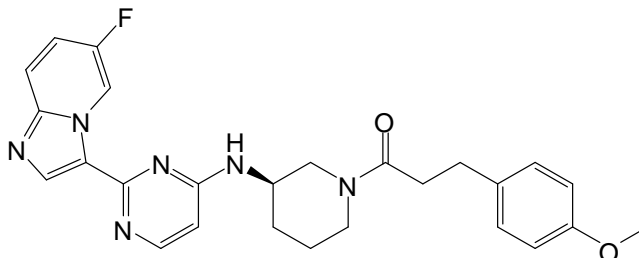
20 Одержували як білу тверду речовину (10 мг, 23 %) із (R)-3-фенілбутанової кислоти (32 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 459 (M+1)⁺.

25 ¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,11 (d, 3H), 1,34 (d, 3H), 1,52-1,78 (m, 8H), 1,81-1,92 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H), 2,09-2,16 (m, 1H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,60 (ddd, 2H), 2,74 (d, 1H), 2,76-2,84 (m, 1H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,09-3,25 (m, 3H), 3,77 (d, 1H), 3,87-4,00 (m, 3H), 4,59 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,79-6,88 (m, 2H), 6,88-6,96 (m, 4H), 7,19 (t, 1H), 7,26-7,34 (m, 4H), 7,41-7,51 (m, 2H), 7,70 (dd, 2H), 8,16 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,94-10,00 (m, 1H), 10,01-10,07 (m, 1H).

Приклад 110

(R)-1-((R)-3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-(4-метоксифеніл)пропан-1-он



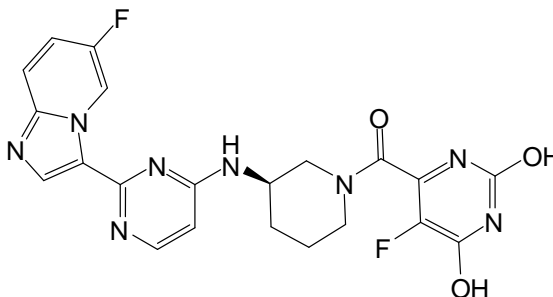
30 Одержували як білу тверду речовину (22 мг, 47 %) із 3-(4-метоксифеніл)пропанової кислоти (35 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 475 (M+1)⁺.

35 ¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,37-1,97 (m, 8H), 2,06-2,20 (m, 2H), 2,43-2,59 (m, 3H), 2,66-2,84 (m, 4H), 2,86-2,95 (m, 2H), 3,06-3,17 (m, 1H), 3,41 (bs, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,77-3,92 (m, 4H), 4,65 (d, 1H), 6,39 (d, 6H), 6,76 (d, 1H), 6,79-6,87 (m, 4H), 7,19 (t, 1H), 7,37-7,52 (m, 2H), 7,66 (td, 2H), 8,15 (d, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,90-9,99 (m, 1H), 9,99-10,07 (m, 1H).

Приклад 111

(R)-(5-Фтор-2,6-дигідроксипіримідин-4-іл)(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метанон



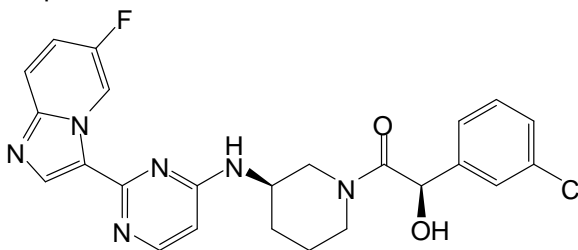
- 5 Одержували як білу тверду речовину (37 мг, 82 %) із 5-фтор-2,6-дигідроксипіримідин-4-карбонової кислоти (33 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МШРР (m/z): 469 (M+1)⁺.

- 10 ¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,69-1,82 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 3H), 2,11-2,28 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,42-7,54 (m, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,58 (bs, 1H), 10,02 (bs, 1H), 10,07 (bs, 1H).

Приклад 112

- 15 (R)-2-(3-Хлорфеніл)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-гідроксіетанон



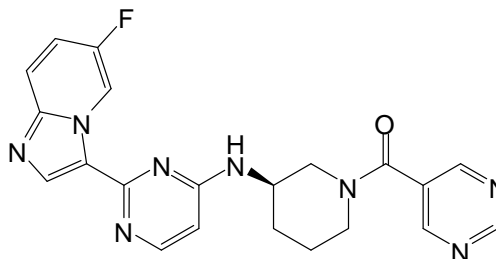
- 20 Одержували як білу тверду речовину (9 мг, 20 %) із (R)-2-(3-хлорфеніл)-2-гідроксіетаної кислоти (36 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МШРР (m/z): 481 (M+1)⁺.

- 25 ¹H ЯМР δ (CD₃OD): 0,93-1,11 (m, 2H), 1,62 (m, 6H), 1,98-2,20 (m, 4H), 2,79-2,95 (m, 2H), 3,02-3,22 (m, 4H), 3,70-3,83 (m, 2H), 3,98-4,17 (m, 3H), 4,64-4,76 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 6,38 (bs, 1H), 6,85-7,25 (m, 2H), 7,34-7,42 (m, 4H), 7,42-7,54 (m, 3H), 7,65-7,78 (m, 2H), 8,01-8,22 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,92 (bs, 1H), 10,02 (bs, 1H).

Приклад 113

(R)-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(піримідин-5-іл)метанон



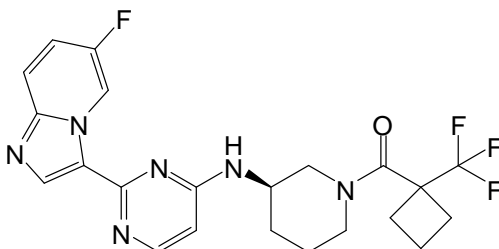
- 30 Одержували як білу тверду речовину (8 мг, 19 %) із піримідин-5-карбонової кислоти (24 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МШРР (m/z): 419 (M+1)⁺.

- 35 ¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,68-1,81 (m, 3H) 1,83-1,97 (m, 2H) 2,00-2,27 (m, 3H) 3,02 (d, 2H) 3,48 (m, 2H) 3,66 (d, 2H) 3,93-4,25 (m, 4H) 6,41 (bs, 2H) 7,46 (t, 2H) 7,69 (bs, 2H) 7,95-8,25 (m, 4H) 8,52 (bs, 1H) 8,61 (bs, 4H) 8,91 (s, 2H) 9,26 (s, 1H) 9,84 (bs, 1H) 10,06 (bs, 1H)

Приклад 114

(R)-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(1-(трифторметил)циклобутил)метанон



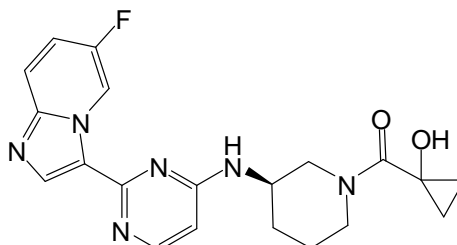
Одержували як білу тверду речовину (23 мг, 51 %) із 1-(трифторметил)циклобутанкарбонової кислоти (32 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 463 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,60-1,80 (m, 3H), 1,90 (m, 3H), 2,01-2,16 (m, 1H), 2,17-2,25 (m, 1H), 2,31-2,44 (m, 1H), 2,45-2,62 (m, 2H), 2,67-2,96 (m, 2H), 3,08-3,21 (m, 1H), 3,55-3,79 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,17 (bs, 1H), 8,40 (bs, 1H), 8,49 (bs, 1H), 9,91-10,13 (m, 1H).

Приклад 115

(R)-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(1-гідроксциклопропіл)метанон



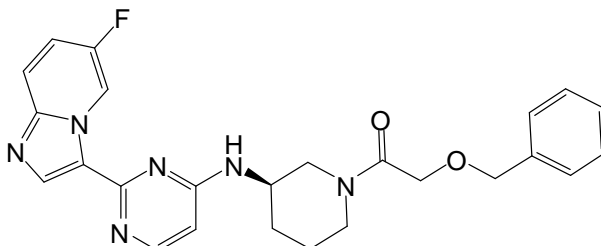
Одержували як білу тверду речовину (25 мг, 65 %) із 1-гідроксциклопропанкарбонової кислоти (20 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 497 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 0,68-1,17 (m, 8H), 1,58-1,82 (m, 4H), 1,84-1,98 (m, 1H), 2,14-2,28 (m, 1H), 4,52 (bs, 1H), 6,38 (bs, 1H), 7,44 (ddd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,15 (bs, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,02 (bs, 1H).

Приклад 116

(R)-2-(Бензилокси)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етанон



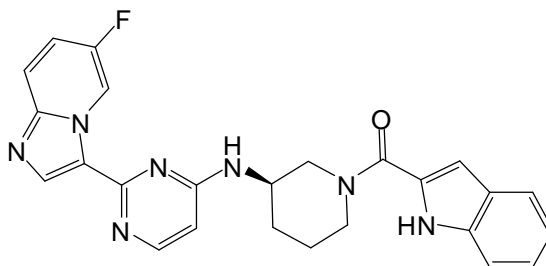
Одержували як білу тверду речовину (40 мг, 90 %) із 2-(бензилокси)оцтової кислоти (28 мкл, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 461 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,55-1,79 (m, 5H), 1,81-1,95 (m, 1H), 2,09-2,22 (m, 3H), 2,89 (dd, 1H), 3,18 (t, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,90 (d, 3H), 4,00-4,21 (m, 4H), 4,27 (d, 2H), 4,38 (bs, 2H), 4,51-4,59 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 6,34 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,99 (bs, 3H), 7,08 (bs, 3H), 7,23-7,49 (m, 8H), 7,69 (ddd, 2H), 8,12 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,90 (bs, 1H), 10,02 (bs, 1H).

Приклад 117

(R)-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл) (1H-індол-2-іл)метанон



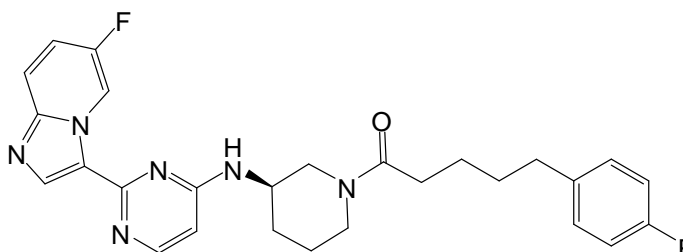
Одержували як білу тверду речовину (34 мг, 77 %) із 1H-індол-2-карбонової кислоти (31 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

5 МСНР (m/z): 456 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,79 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 2,12-2,26 (m, 2H), 3,55-3,74 (m, 1H), 3,93-4,20 (m, 1H), 6,34 (b, 2H), 6,50-7,20 (m, 4H), 7,35 (t, 2H), 7,56 (bs, 2H), 8,04 (bs, 1H), 8,21 (bs, 1H), 9,72 (bs, 1H).

Приклад 118

10 (R)-1-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-5-(4-фторфеніл)пентан-1-он



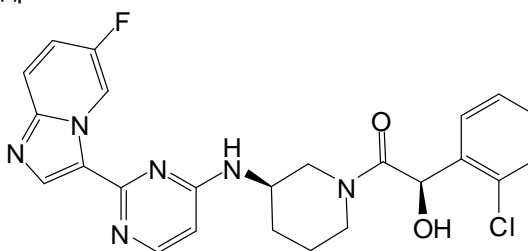
Одержували як білу тверду речовину (22 мг, 46 %) із 5-(4-фторфеніл)пентанової кислоти (38 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

15 МСНР (m/z): 491 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,33 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,59-1,84 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,29 (t, 2H), 2,46 (t, 1H), 2,64 (t, 1H), 2,80 (dd, 1H), 3,10-3,24 (m, 1H), 3,46 (dd, 1H), 3,84 (d, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,74-6,83 (m, 1H), 6,83-6,91 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,37-7,50 (m, 1H), 7,68 (dt, 1H), 8,09-8,17 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 10,00 (bs, 1H).

Приклад 119

20 (R)-2-(2-Хлорфеніл)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-гідроксіетанон



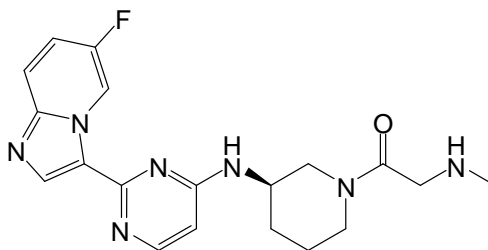
25 Одержували як білу тверду речовину (19 мг, 40 %) із (R)-2-(2-хлорфеніл)-2-гідроксіетанової кислоти (38 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

30 МСНР (m/z): 481 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 0,81-0,95 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,65-1,78 (m, 4H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 3,08-3,20 (m, 1H), 3,59 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,89-4,08 (m, 1H), 4,11-4,24 (m, 1H), 4,69-4,79 (m, 1H), 5,62-5,72 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 6,20-6,30 (m, 1H), 6,31-6,42 (m, 1H), 7,05-7,14 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,23-7,31 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,42-7,55 (m, 5H), 7,72 (ddd, 2H), 8,08 (d, 3H), 8,39-8,59 (m, 2H), 9,94-10,12 (m, 1H).

Приклад 120

35 (R)-1-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(метиламіно)етанон



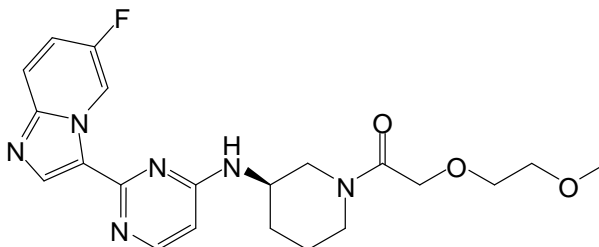
Одержували як білу тверду речовину (19 мг, 52 %) із 2-(метиламіно)оцтової кислоти (36 мг, 0,192 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

5 МСНР (m/z): 384 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,54-1,83 (m, 2H), 1,83-1,97 (m, 1H), 2,03-2,22 (m, 1H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,42 (bs, 3H), 2,90 (dd, 1H), 3,12-3,25 (m, 1H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,49 (bs, 2H), 3,73 (d, 1H), 3,82 (dd, 1H), 4,59 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,68 (td, 1H), 8,03-8,23 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,88-10,11 (m, 1H).

10 Приклад 121

(R)-1-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(2-метоксіетоксі)етанон



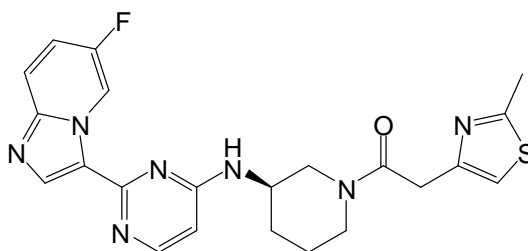
15 Одержували як білу тверду речовину (37 мг, 88 %) із 2-(2-метоксіетоксі)оцтової кислоти (22 мкл, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 429 (M+1)⁺.

20 ¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,52-1,80 (m, 2H), 1,83-1,99 (m, 1H), 2,11-2,21 (m, 1H), 2,91-3,01 (m, 1H), 3,09-3,27 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,41-3,45 (m, 1H), 3,45-3,53 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,50 (d, 1H), 6,31-6,48 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,70 (td, 1H), 8,09-8,23 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,91-10,12 (m, 1H).

Приклад 122

(R)-1-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(2-метилтіазол-4-іл)етанон



25

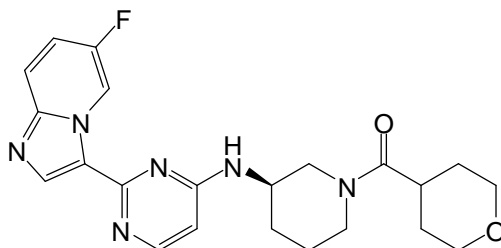
Одержували як білу тверду речовину (29 мг, 66 %) із 2-(2-метилтіазол-4-іл)оцтової кислоти (31 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 452 (M+1)⁺.

30 ¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,57-1,77 (m, 4H), 1,87 (dt, 1H), 2,10-2,22 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,00 (dd, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,92 (d, 2H), 4,01 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 7,00 (bs, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,36-7,50 (m, 1H), 7,68 (td, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,33-8,48 (m, 1H), 9,97 (d, 1H).

Приклад 123

35 (R)-1-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(2Н-піран-4-іл)метанон



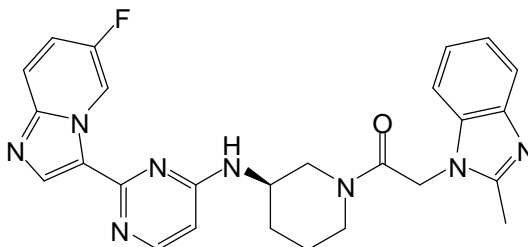
Одержували як білу тверду речовину (21 мг, 51 %) із тетрагідро-2H-піран-4-карбонової кислоти (25 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 425 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,53-1,99 (m, 6H), 2,10-2,26 (m, 2H), 2,77 (dd, 1H), 2,85-3,06 (m, 1H), 3,44-3,59 (m, 2H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,96 (t, 2H), 4,17 (bs, 1H), 4,67 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,46 (dt, 1H), 7,71 (ddd, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,91-10,08 (m, 1H).

Приклад 124

(R)-1-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(2-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)етанон



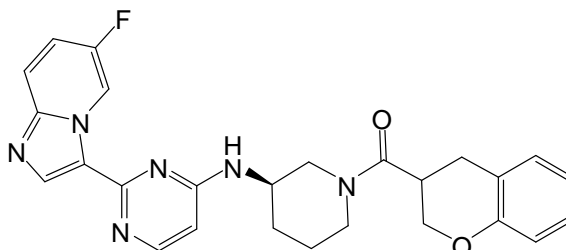
Одержували як білу тверду речовину (20 мг, 43 %) із 2-(2-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)оцтової кислоти (37 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 485 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,64-1,79 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,14-2,31 (m, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 3,54-3,72 (m, 1H), 3,87-4,07 (m, 1H), 4,56 (d, 1H), 5,14-5,36 (m, 2H), 6,35 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H), 7,21 (td, 1H), 7,31-7,51 (m, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,65 (td, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,85-10,11 (m, 1H).

Приклад 125

Хроман-3-іл((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метанон



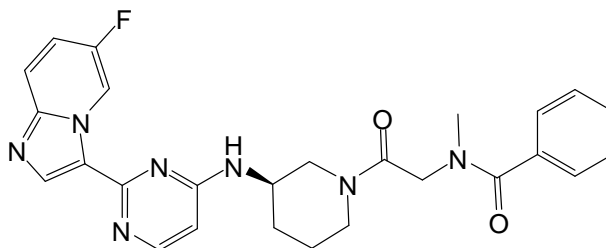
Одержували як білу тверду речовину (35 мг, 77 %) із хроман-3-карбонової кислоти (34 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 473 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,58-2,02 (m, 4H), 2,08-2,26 (m, 2H), 2,76-3,14 (m, 2H), 3,46-3,72 (m, 1H), 3,74-4,10 (m, 4H), 4,27-4,46 (m, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,54-6,64 (m, 1H), 6,68-6,80 (m, 1H), 6,80-6,89 (m, 1H), 6,98-7,16 (m, 1H), 7,37-7,50 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,98-10,08 (m, 1H).

Приклад 126

(R)-N-(2-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-N-метилбензамід



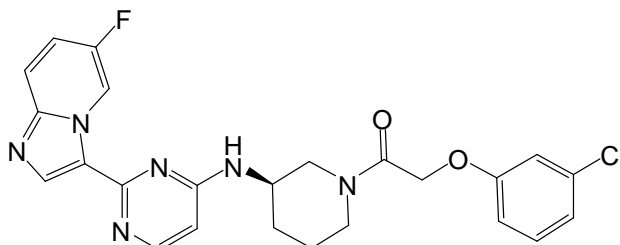
Одержували як білу тверду речовину (36 мг, 77 %) із 2-(N-метилбензамідо)оцтової кислоти (37 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

5 МСНР (m/z): 488 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,50-2,02 (m, 4H), 2,07-2,26 (m, 1H), 2,97 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,12 (s, 1H), 3,72-4,04 (m, 1H), 4,09-4,42 (m, 2H), 6,33-6,44 (m, 1H), 6,45-6,52 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 1H), 7,35-7,55 (m, 5H), 7,62-7,77 (m, 1H), 8,07-8,23 (m, 1H), 8,47 (bs, 1H), 10,00-10,12 (m, 1H).

Приклад 127

10 (R)-2-(3-Хлорфенокси)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етанон



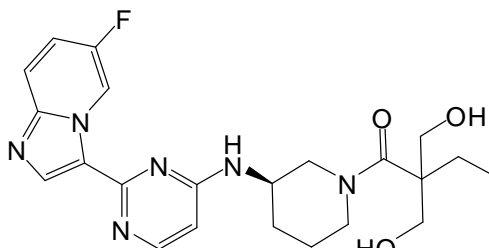
Одержували як білу тверду речовину (39 мг, 83 %) із 2-(3-хлорфенокси)оцтової кислоти (36 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

15 МСНР (m/z): 481 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,56-1,85 (m, 4H), 1,87-2,01 (m, 2H), 2,11-2,19 (m, 2H), 2,20 (s, 2H), 2,98 (t, 2H), 3,45-3,57 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 3,73-3,93 (m, 2H), 4,47-4,67 (m, 2H), 6,37 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,52-6,61 (m, 1H), 6,61-6,72 (m, 2H), 6,81-7,01 (m, 4H), 7,03 (t, 1H), 7,15-7,32 (m, 1H), 7,35-7,50 (m, 2H), 7,63 (dd, 2H), 8,16 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,86-9,95 (m, 2H), 9,97-10,08 (m, 1H).

Приклад 128

20 (R)-1-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2,2-біс(гідроксиметил)бутан-1-он



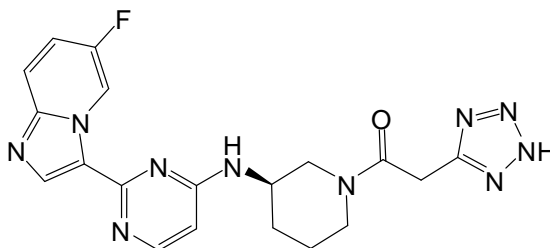
25 Одержували як білу тверду речовину (9 мг, 21 %) із 2,2-біс(гідроксиметил)бутанової кислоти (29 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

МСНР (m/z): 443 (M+1)⁺.

30 ¹H ЯМР δ (CD₃OD): 0,89 (t, 3H), 1,51-1,81 (m, 6H), 1,90 (dd, 1H), 2,07-2,23 (m, 1H), 3,69-3,92 (m, 7H), 3,97-4,10 (m, 1H), 4,20-4,38 (m, 2H), 6,38 (bs, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,15 (bs, 1H), 8,46 (s, 1H), 10,04 (bs, 1H).

Приклад 129

(R)-1-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(2H-тетразол-5-іл)етанон



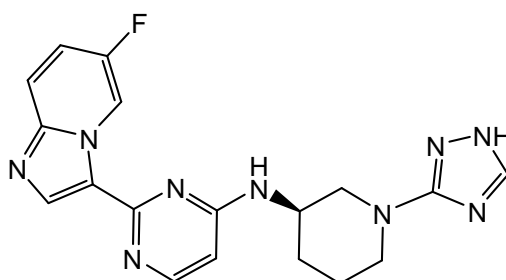
Одержували як білу тверду речовину (41 мг, 98 %) із 2-(2H-тетразол-5-іл)оцтової кислоти (25 мг, 0,19 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,1 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95.

5 МСНР (m/z): 423 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD): 1,52-1,95 (m, 4H), 2,02-2,22 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,72-3,87 (m, 1H), 3,87-4,29 (m, 4H), 4,35-4,46 (m, 1H), 6,42 (bs, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 8,14 (bs, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,01 (bs, 1H).

Приклад 130

10 N-(1-(1H-1,2,4-Триазол-3-іл)піперидин-3-іл)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-амін



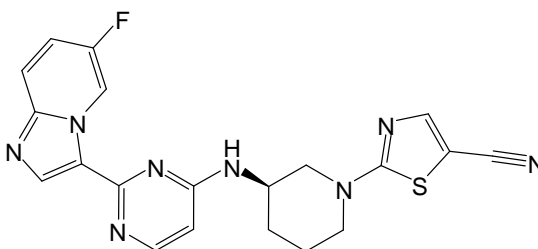
(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-амін (42 мг, 0,13 ммоль, препарат 9b) і 3-бром-1H-1,2,4-триазол (10 мг, 0,07 ммоль, одержували, як описано в публікації J. Med. Chem. 2004, 47(19), 4645-4648) нагрівали впродовж ночі при 150°C. Неочищену реакційну суміш одразу очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (4 мг, 15 %) як тверду речовину.

20 МСНР (m/z): 380 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,8 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 5,2 (bs, 1H), 6,1 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,8 (m, 1H).

Приклад 131

25 (R)-2-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)тіазол-5-карбонітрил



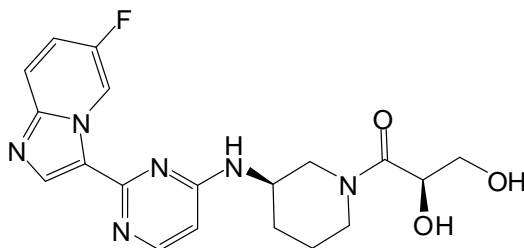
Одержували як білу тверду речовину (69 мг, 62 %) із 2-бромтіазол-5-карбонітрилу (50 мг, 0,26 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (125 мг, 0,4 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 130.

30 МСНР (m/z): 421 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,8 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 3,3 (dd, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,3 (dd, 1H), 5,3 (d, 1H), 6,2 (d, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 8,2 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,9 (dd, 1H).

Приклад 132

35 (R)-1-((R)-3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2,3-дигідроксипропан-1-он



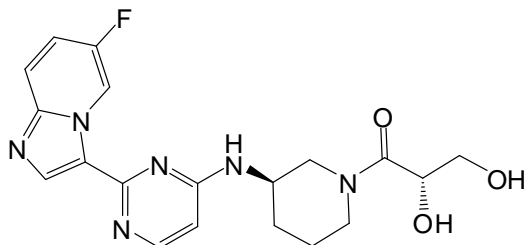
Одержували як білу тверду речовину (66 мг, 60 %) із (R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбонової кислоти (120 мг, 0,82 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (220 мг, 0,67 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95, з наступною обробкою оцтовою кислотою.

МСНР (m/z): 401 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,41-1,69 (m, 4H), 1,72-1,86 (m, 1H), 2,00-2,18 (m, 1H), 2,59-2,76 (m, 1H), 2,99-3,19 (m, 1H), 3,42-3,67 (m, 2H), 3,76-4,45 (m, 2H), 4,53-4,79 (m, 1H), 4,80-5,01 (m, 1H), 6,40 (bs, 1H), 7,52 (t, 2H), 7,80 (dd, 1H), 8,20 (bs, 1H), 8,36-8,66 (m, 1H), 9,96 (bs, 1H).

Приклад 133

(S)-1-((R)-3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2,3-дигідроксипропан-1-он



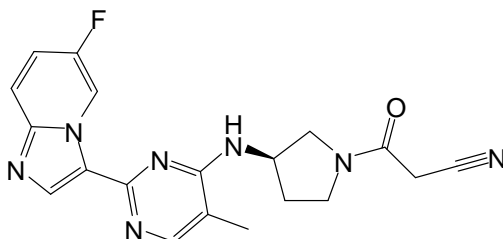
Одержували як білу тверду речовину (68 мг, 53 %) із (S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбонової кислоти (59 мг, 0,39 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (100 мг, 0,32 ммоль, препарат 9b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 132.

МСНР (m/z): 401 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,58 (m, 2H), 1,70-1,84 (m, 1H), 2,01-2,16 (m, 1H), 2,58-2,78 (m, 1H), 2,90-3,21 (m, 1H), 3,37-3,66 (m, 2H), 3,76-4,19 (m, 2H), 4,26-4,50 (m, 1H), 4,55-4,79 (m, 2H), 4,88 (bs, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,52 (dd, 2H), 7,80 (dd, 1H), 8,10-8,30 (m, 1H), 8,37-8,62 (m, 1H), 9,97 (bs, 1H).

Приклад 134

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іламіно)піролідин-1-іл)-3-оксипропаннітрил



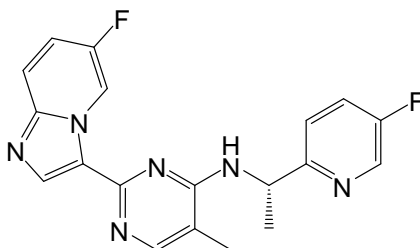
Одержували як білу тверду речовину (30 мг, 32 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метил-N-(піролідин-3-іл)піримідин-4-аміну (78 мг, 0,25 ммоль, препарат 48b) і 3-[(2,5-діоксипіролідин-1-іл)оксі]-3-оксипропаннітрилу (68 мг, 0,37 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46.

МСНР (m/z): 380 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,11-1,49 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 3,43-3,78 (m, 3H), 3,81-4,06 (m, 1H), 4,72-5,05 (m, 1H), 5,58-6,03 (m, 1H), 7,24 (bs, 1H), 7,67 (bs, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,99 (bs, 1H).

Приклад 135

(S)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етил)-5-метилпіримідин-4-амін



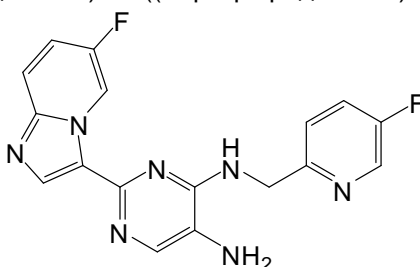
Одержували як білу тверду речовину (20 мг, 18 %) із 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-олу (75 мг, 0,31 ммоль, препарат 19b) і (S)-1-(5-фторпіридин-2-іл)етанамінгідрохлориду (108 мг, 0,61 ммоль, одержували, як описано в WO2006/82392) за експериментальною методикою, що описана для препарату 5a.

МСНР (m/z): 367 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,66 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 5,50 (t, 1H), 5,94 (d, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,90 (dd, 1H).

Приклад 136

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N⁴-((5-фторпіридин-2-іл)метил)піримідин-4,5-діамін



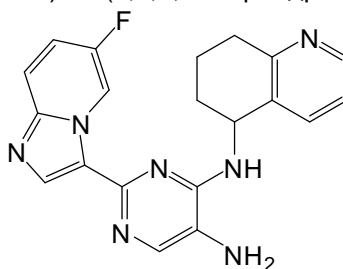
Паладій на вугіллі (10 %, 48 мг, 0,05 ммоль) добавляли до суспензії 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-((5-фторпіридин-2-іл)метил)-5-нітропіримідин-4-аміну (113 мг, 0,29 ммоль, препарат 49c) в етанолі (15 мл) і суміш перемішували в атмосфері водню при температурі оточуючого середовища впродовж 2 год. Суміш фільтрували через целіт® і осад на фільтрі промивали етанолом. Об'єднані фільтрат і промивні розчини упарювали і одержували цільову сполуку (88 мг, 96 %) у вигляді блідо-зеленої твердої речовини.

МСНР (m/z): 354 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆): 4,83 (d, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,47-7,61 (m, 2H), 7,71 (td, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,65 (dd, 1H).

Приклад 137

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N⁴-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін-5-іл)піримідин-4,5-діамін



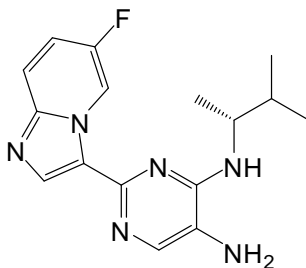
Одержували у вигляді блідо-зеленої твердої речовини (94 %) із N-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-нітропіримідин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-5-аміну (препарат 50) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 136.

МСНР (m/z): 376 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 1,90 – 2,16 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 5,08 (br s, 2H), 5,58 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 9,91 (dd, 1H).

Приклад 138

(R)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N⁴-(3-метилбутан-2-іл)піримідин-4,5-діамін



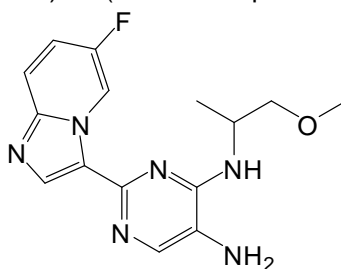
Одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (114 мг, 99 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3-метилбутан-2-іл)-5-нітропіримідин-4-аміну (препарат 51) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 136.

5 МСНР (m/z): 315 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (ДМСО-d₆): 0,94 (dd, 3H), 1,01 (t, 3H), 1,20 (dd, 3H), 1,91-2,11 (m, 1H), 4,12-4,28 (m, 1H), 5,02-5,16 (m, 2H), 6,35 (d, 1H), 7,35-7,50 (m, 1H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,16-8,25 (m, 1H), 9,95 (dt, 1H).

Приклад 139

10 2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N⁴-(1-метоксипропан-2-іл)піримідин-4,5-діамін



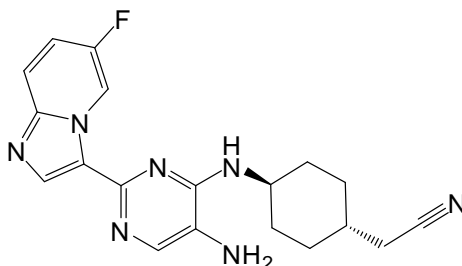
Одержували як білу тверду речовину (105 мг, 100 %) із 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-метоксипропан-2-іл)-5-нітропіримідин-4-аміну (115 мг, 0,33 ммоль, препарат 52) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 136.

15 МСНР (m/z): 317 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,28 (d, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,38-3,42 (m, 1H), 3,49-3,62 (m, 1H), 4,26-4,57 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,45 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,74 (dd, 2H), 8,19 (s, 1H), 9,91 (dd, 1H).

Приклад 140

20 2-((1r, 4r)-4-(5-Аміно-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)циклогексил)ацетонітрил



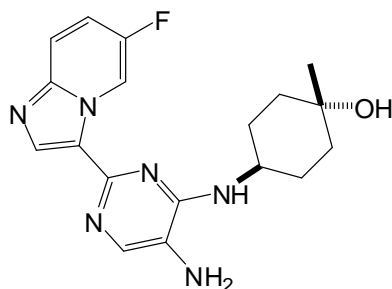
Одержували у вигляді блідо-зеленої твердої речовини (92 %) із 2-((1r, 4r)-4-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-нітропіримідин-4-іламіно)циклогексил)ацетонітрилу (препарат 53) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 136.

25 МСНР (m/z): 366 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,26 – 1,47 (m, 4H), 1,79 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,36 (d, 4H), 3,06 (br s, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,85 (d, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,95 (dd, 1H).

Приклад 141

30 (1r, 4r)-4-(5-Аміно-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанол



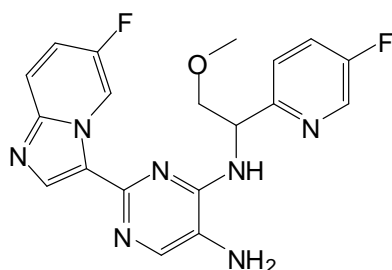
Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (51 %) із (1r, 4r)-4-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-нітропіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанолу (110 мг, 0,23 ммоль, препарат 54) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 136.

5 МСНР (m/z): 357 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,2 (s, 3H), 1,4-1,7 (m, 6H), 2,0 (m, 2H), 4,0 (bs, 1H), 4,4 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 6,4 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,9 (dd, 1H).

Приклад 142

10 2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N⁴-(1-(5-фторпіридин-2-іл)-2-метоксietил)піримідин-4,5-діамін



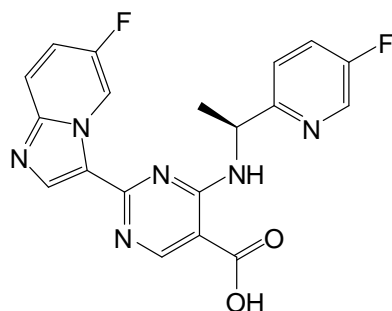
Одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (87 %) із 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-(5-фторпіридин-2-іл)-2-метоксietил)-5-нітропіримідин-4-аміну (142 мг, 0,33 ммоль, препарат 55) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 136, з наступним очищенням неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (1-5 % метанол в дихлорметані).

15 МСНР (m/z): 398 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (ДМСО-d₆): 3,35 (s, 3H), 3,75-3,93 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,46-5,63 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,55-7,63 (m, 1H), 7,66-7,81 (m, 4H), 8,02-8,18 (m, 1H), 8,53-8,64 (m, 1H), 9,56-9,74 (m, 1H).

20 Приклад 143

(S)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонова кислота



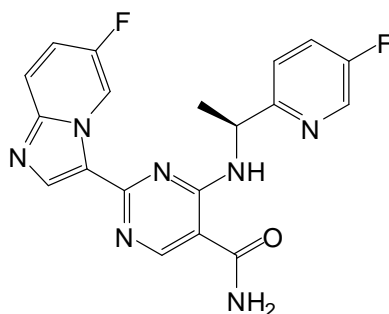
25 Розчин моногідрату гідроксиду літію (61 мг, 1,45 ммоль) в воді (2 мл) добавляли до розчину (S)-етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(5-фтор піридин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбоксилату (62 мг, 0,15 ммоль, препарат 57) в суміші метанолу (10 мл) і ТГФ (8 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Розчинники упарювали при зниженому тиску і залишок розбавляли водою. Після добавлення 2 н. водного розчину хлористоводневої кислоти до pH=4 тверда речовина осаджувалася, і її відфільтровували і сушили в вакуумній сушильній шафі при 45°C і одержували 54 мг (93 %) цільової сполуки.

30 МСНР (m/z): 397 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,61 (d, 3H), 3,13-3,53 (m, 1H), 5,36-5,70 (m, 1H), 7,36-7,98 (m, 4H), 8,38-8,66 (m, 1H), 8,86 (bs, 1H), 9,14 (bs, 1H), 9,70 (bs, 1H), 13,23-13,66 (m, 1H).

35 Приклад 144

(S)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбоксамід



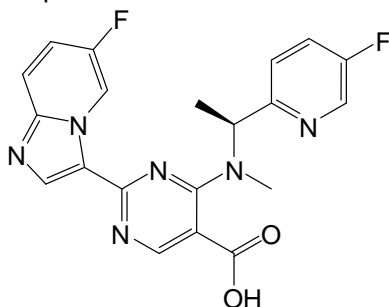
N-(3-Диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімідгідрохлорид (138 мг, 0,72 ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (97 мг, 0,72 ммоль) добавляли до розчину (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонової кислоти (190 мг, 0,48 ммоль, приклад 143) в N, N'-диметилформаміді (7 мл) і одержану суміш перемішували впродовж 30 хв. при кімнатній температурі. Потім добавляли водний розчин гідроксиду амонію (28 мкл, 0,71 ммоль) і реакційну суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Добавляли воду і осаджувалася тверда речовина, яку відфільтровували і промивали водою. Після сушки при 50°C в вакуумі одержували 140 мг (74 %) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 396 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMSO-d₆): 1,6 (d, 3H), 5,5 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,8 (dd, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,7 (bs, 2H).

Приклад 145

(S)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-((1-(5-фторпіридин-2-іл)етил)(метил)аміно)піримідин-5-карбонова кислота



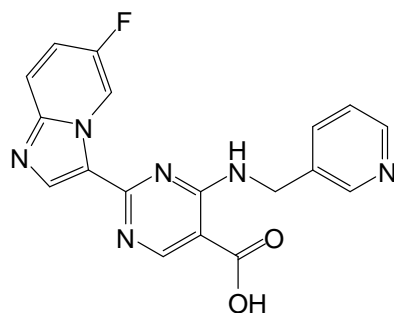
Гідрид натрію (60 % суспензію в гексані, 38 мг, 0,95 ммоль) добавляли до розчину (S)-етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбоксилату (200 мг, 0,47 ммоль, препарат 57) в N, N'-диметилформаміді (4 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хв. Потім добавляли метилйодид (44 мкл, 0,71 ммоль) і суміш нагрівали при 60°C впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали в воду і перемішували впродовж 30 хв. Тверду речовину, що осіла, відфільтровували, сушили і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (11 мг, 5 %).

МСНР (m/z): 411 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,8 (m, 3H), 2,9 (s, 3H), 6,2 (q, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,8 (dd, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,8 (dd, 1H).

Приклад 146

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піридин-3-ілметиламіно)піримідин-5-карбонова кислота



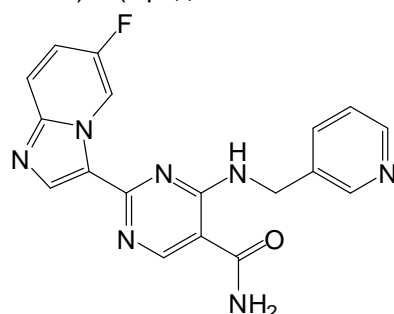
Одержували як тверду речовину (57 %) із етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піридин-3-ілметиламіно)піримідин-5-карбоксилату (520 мг, 1,33 ммоль, препарат 58) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 143.

5 МСНР (m/z): 365 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 4,8 (d, 2H), 7,3 (dd, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,4 (d, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 9,6 (d, 1H).

Приклад 147

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піридин-3-ілметиламіно)піримідин-5-карбоксамід



10

Одержували як тверду речовину (24 %) із 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піридин-3-ілметиламіно)піримідин-5-карбонової кислоти (230 мг, 0,63 ммоль, приклад 146) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 144.

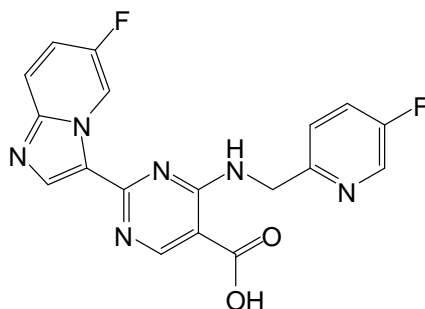
МСНР (m/z): 364 (M+1)⁺.

15

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 4,8 (d, 2H), 7,3 (dd, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,6 (bs, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,2 (bs, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,6 (t, 1H), 9,7 (dd, 1H).

Приклад 148

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-((5-фторпіридин-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбонова кислота



20

Одержували як тверду речовину (25 %) із етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-((5-фторпіридин-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбоксилату (280 мг, 0,68 ммоль, препарат 59) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 143.

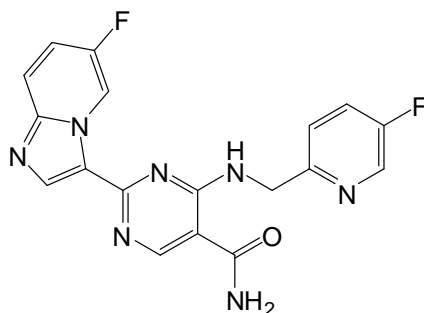
МСНР (m/z): 383 (M+1)⁺.

25

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 4,9 (d, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 9,6 (dd, 1H), 13,4 (bs, 1H).

Приклад 149

2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-((5-фторпіридин-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбоксамід



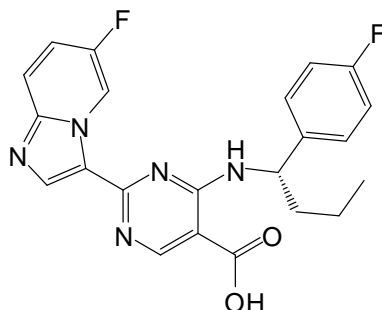
Одержували як тверду речовину (37 %) із 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-((5-фторпіридин-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбонової кислоти (38 мг, 0,10 ммоль, приклад 148) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 144.

5 МСНР (m/z): 382 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 4,9 (d, 2H), 7,5 (dd, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (dd, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,8 (s, 1H).

Приклад 150

10 (S)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(4-фторфеніл)бутиламіно)піримідин-5-карбонова кислота



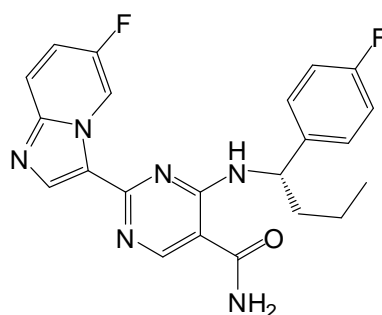
Одержували як тверду речовину (52 %) із (S)-етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(4-фторфеніл)бутиламіно)піримідин-5-карбоксилату (470 мг, 0,71 ммоль, препарат 60) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 143.

15 МСНР (m/z): 424 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (ДМСО-d₆): 0,93 (t, 3H), 1,21-1,51 (m, 2H), 1,77-2,06 (m, 2H), 5,19-5,38 (m, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,02 (bs, 1H), 9,68 (d, 1H), 13,51 (bs, 1H).

Приклад 151

20 (S)-2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(4-фторфеніл)бутиламіно)піримідин-5-карбоксамід



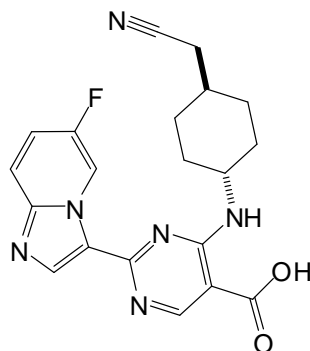
Одержували як тверду речовину (37 %) із (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(4-фторфеніл)бутиламіно)піримідин-5-карбонової кислоти (160 мг, 0,38 ммоль, приклад 150) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 144.

25 МСНР (m/z): 423 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,0 (t, 3H), 1,3-1,5 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 5,7 (bs, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,7 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,4 (d, 1H), 9,7 (dd, 1H).

Приклад 152

30 4-((1r, 4r)-4-(Ціанометил)циклогексиламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбонова кислота



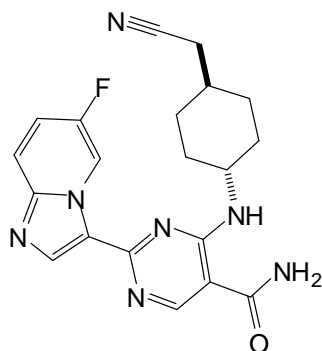
Одержували як тверду речовину (72 %) із етил-4-((1r, 4r)-4-(ціанометил)циклогексиламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату (90 мг, 0,19 ммоль, препарат 61) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 143.

5 МСНР (m/z): 395 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,1-1,5 (m, 4H), 1,7 (m, 1H), 1,9 (d, 2H), 2,2 (d, 2H), 2,5 (d, 2H), 4,0 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,9 (m, 1H), 13,4 (s, 1H).

Приклад 153

10 4-((1r, 4r)-4-(Ціанометил)циклогексиламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксамід



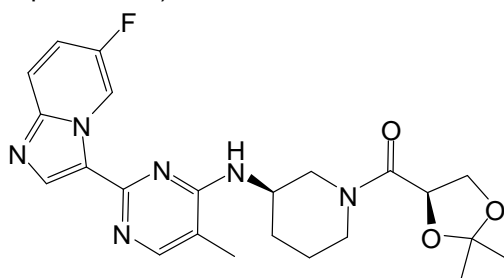
Одержували як тверду речовину (59 %) із 4-((1r, 4r)-4-(ціанометил)циклогексиламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбонової кислоти (34 мг, 0,09 ммоль, приклад 152) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 144.

15 МСНР (m/z): 394 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,4 (m, 4H), 1,8 (s, 1H), 2,0 (d, 2H), 2,3 (d, 4H), 4,1 (m, 1H), 5,6 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,7 (m, 1H), 9,9 (s, 1H).

Приклад 154

20 ((R)-2,2-Диметил-1,3-діоксолан-4-іл)((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метанон



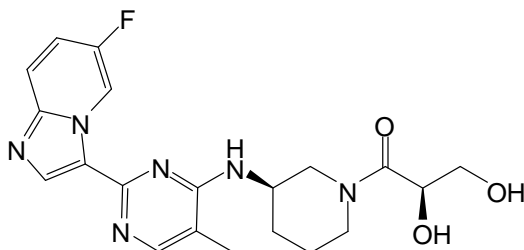
Одержували як білу тверду речовину (160 мг, 52 %) із (R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбонової кислоти (120 мг, 0,82 ммоль) і (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метил-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (220 мг, 0,67 ммоль, препарат 20b) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95, з наступним очищенням за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 455 (M+1)⁺.

30 ¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,1-1,4 (m, 6H), 1,7 (m, 2H), 2,0 (m, 5H), 3,0 (m, 1H), 3,5-5 (m, 8H), 7,2 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (m, 1H), 9,9 (dd, 1H).

Приклад 155

(R)-1-((R)-3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2,3-дигідроксипропан-1-он



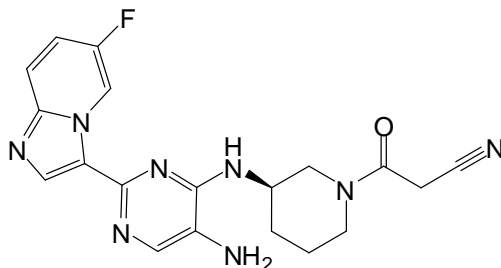
5 Розчин ((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метанолу (120 мг, 0,26 ммоль, приклад 154) в суміші льодяної оцтової кислоти (1,3 мл) і води (2,5 мл) нагрівали при 120°C впродовж 1,5 год. Розчинники упарювали і неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували цільову сполуку (65 мг, 60 %) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 415 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,6-1,9 (m, 2H), 2,0 (m, 4H), 3,6 (m, 2H), 3,7-4,1 (m, 6H), 4,4 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,5 (m, 1H), 9,9 (d, 1H).

Приклад 156

(R)-3-(3-(5-Аміно-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



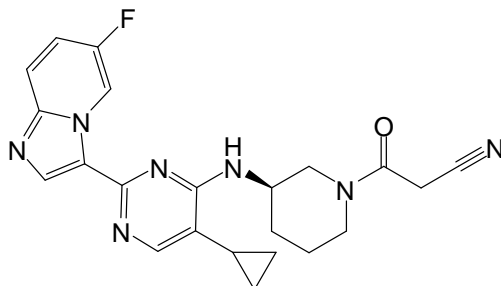
20 Розчин (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-нітропіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрилу (60 мг, 0,14 ммоль, препарат 62с) і дигідрату дихлориду олова (130 мг, 0,58 ммоль) в етанолі (3 мл) нагрівали при 80°C впродовж 2 год. Після охолодження, реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали 2 н. водним розчином гідроксиду натрію і розсоллом, сушили над сульфатом натрію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 9:1 дихлорметан/метанол) і одержували 15 мг (27 %) цільового продукту як тверду речовину.

МСНР (m/z): 395 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,85-1,97 (m, 4H), 2,06-2,22 (m, 2H), 3,62-3,78 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 5,13-5,40 (m, 2H), 7,21 (dt, 1H), 7,66 (td, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,88 (dd, 1H).

Приклад 157

(R)-3-(3-(5-Циклопропіл-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



35 Одержували як білу тверду речовину (69 %) із (R)-5-циклопропіл-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (95 мг, 0,27 ммоль, препарат 64b) і 3-[(2,5-діоксипіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (59 мг, 0,32 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним

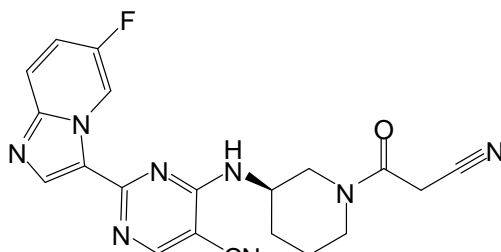
очищенням за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 9:1 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 420 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 0,61 (dd, 2H), 0,94-1,07 (m, 2H), 1,53 (td, 1H), 1,72-2,06 (m, 3H), 2,07-2,18 (m, 2H), 3,70 (t, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,36 (ddd, 1H), 5,21-5,57 (m, 2H), 7,13-7,28 (m, 2H), 7,67 (td, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,95 (ddd, 1H).

Приклад 158

(R)-4-(1-(2-Ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбонітрил



10

Одержували як білу тверду речовину (22 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піперидин-3-іламіно)піримідин-5-карбонітрилу (30 мг, 0,09 ммоль, препарат 66b) і 3-[(2,5-діокспіролідін-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (20 мг, 0,11 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним

15

очищенням за допомогою флеш-хроматографії (від 1:1 гексан/етилацетат до етилацетату).

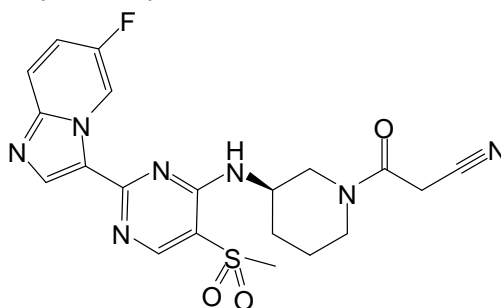
МСНР (m/z): 405 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,79-2,01 (m, 2H), 2,25 (d, 2H), 3,04 (dd, 1H), 3,14-3,46 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,65-3,97 (m, 1H), 4,20-4,47 (m, 1H), 4,66 (dd, 1H), 5,61-5,88 (m, 1H), 7,32 (td, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,75 (dd, 1H).

20

Приклад 159

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-(метилсульфоніл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



25

Одержували як білу тверду речовину (34 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-(метилсульфоніл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,08 ммоль, препарат 68b) і 3-[(2,5-діокспіролідін-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (17 мг, 0,09 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46.

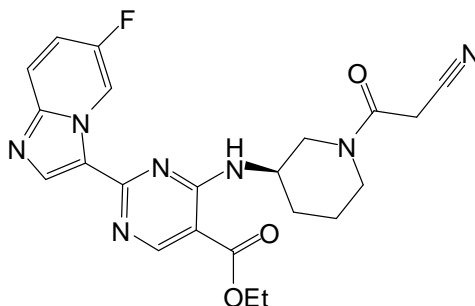
МСНР (m/z): 458 (M+1)⁺.

30

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 0,77-2,20 (m, 5H), 3,15 (s, 3H), 3,45-3,67 (m, 4H), 3,75-4,02 (m, 2H), 4,49 (bs, 1H), 7,30-7,43 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,53-8,86 (m, 2H), 9,76-9,98 (m, 1H).

Приклад 160

(R)-етил-4-(1-(2-Ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилат



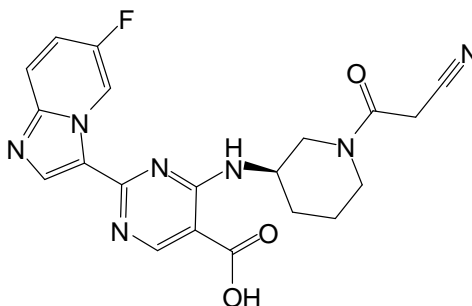
Одержували як білу тверду речовину (96 %) із (R)-етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піперидин-3-іламіно)піримідин-5-карбоксилату (80 мг, 0,21 ммоль, препарат 69b) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (46 мг, 0,25 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46 з наступним розтиранням з діетиловим ефіром.

МСНР (m/z): 452 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,42 (t, 3H), 1,74-2,30 (m, 4H), 3,26 (dd, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,53-3,83 (m, 4H), 4,38 (q, 2H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,72 (td, 1H), 8,34-8,54 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,88 (dd, 1H).

Приклад 161

(R)-4-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбонова кислота



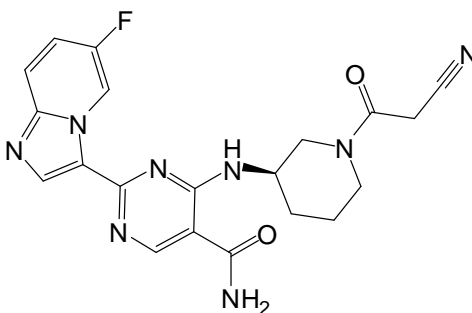
Розчин гідроксиду літію (47 мг, 1,12 ммоль) в воді (2 мл) добавляли до розчину (R)-етил-4-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату (50 мг, 0,11 ммоль, приклад 160) в суміші метанолу (10 мл) і тетрагідрофурану (7 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Розчинники упарювали і залишок обробляли водою і підкисляли до pH=4 шляхом добавлення 2 н. водного розчину хлористоводневої кислоти. Тверду речовину, що утворилася фільтрували, промивали водою і сушили і одержували 15 мг (32 %) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 424 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆): 1,77 (bs, 3H), 2,10 (bs, 1H), 3,09 (dd, 1H), 3,21 (d, 1H), 3,55 (bs, 1H), 3,68-3,89 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,39 (d, 1H), 7,63 (ddd, 1H), 7,89 (ddd, 1H), 8,41-8,60 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 9,90 (ddd, 1H), 13,47 (s, 1H).

Приклад 162

(R)-4-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксамід



1-Гідроксипіролідин-2,5-діон (25 мг, 0,22 ммоль) і N, N'-метандіілдендипропан-2-амін (33 мкл, 0,21 ммоль) при 0°C добавляли до розчину (R)-4-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбонової кислоти (100 мг, 0,20 ммоль, приклад 161) в N, N-диметилформаміді (1 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім добавляли воду (7 мл) і тверду речовину, що осіла, відфільтровували, промивали водою і сушили. Тверду речовину повторно розчиняли в діоксані (1 мл) і добавляли водний розчин гідроксиду амонію (30 мкл). Після перемішування впродовж 5 год. при кімнатній температурі добавляли воду і одержаний розчин підкисляли шляхом добавлення 2 н. водного розчину хлористоводневої кислоти. Суспензію, що утворилася, екстрагували метиленхлоридом і органічний шар відокремлювали, промивали 4 % водним розчином карбонату натрію і розсоллом, сушили над сульфатом натрію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %) і одержували 3 мг (5 %) цільової

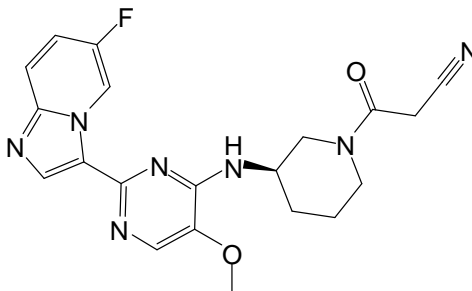
сполуки як тверду речовину.

МСНР (m/z): 423 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,70 (ms, 8H), 2,09 (m, 4H), 2,99 (dd, 1H), 3,20 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,86-4,02 (m, 1H), 4,04 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,43 (dd, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,78-7,93 (m, 2H), 8,19 (bs, 2H), 8,62 (d, 2H), 8,85 (d, 2H), 9,24 (d, 1H), 9,33 (d, 1H), 9,81-9,92 (m, 1H).

Приклад 163

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метоксипіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



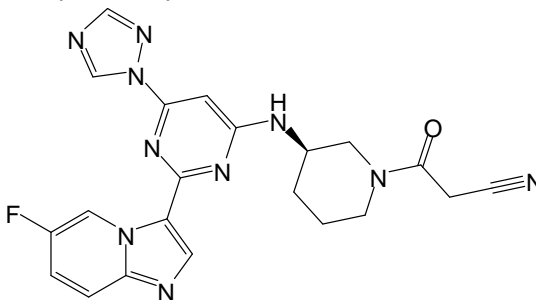
Одержували як білу тверду речовину (80 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метокси-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (210 мг, 0,61 ммоль, препарат 71b) і 3-[(2,5-діокспіролідін-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (134 мг, 0,74 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46.

МСНР (m/z): 410 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР δ (CDCl₃): 1,87 (d, 2H), 2,15 (m, 1H), 3,38 (d, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,14-4,42 (m, 2H), 5,21-5,43 (m, 2H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,57-7,75 (m, 1H), 7,79-7,93 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,69-10,09 (m, 1H).

Приклад 164

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



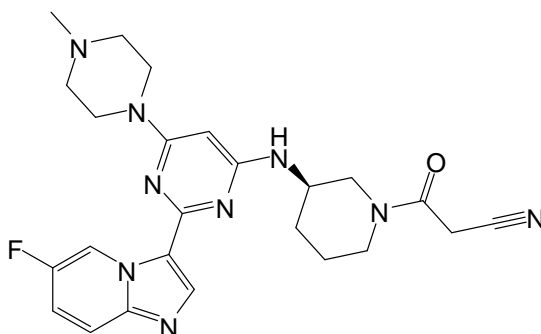
Одержували як білу тверду речовину (45 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)-6-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піримідин-4-аміну (61 мг, 0,16 ммоль, препарат 74b) і 3-[(2,5-діокспіролідін-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (44 мг, 0,24 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним очищенням за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 9:1 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 447 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР δ (CDCl₃): 0,87 (m, 1H), 1,18-1,41 (m, 3 H), 1,74-2,08 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 3,30-3,69 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 5,25-5,53 (m, 1H), 6,71-6,84 (m, 1H), 7,20-7,38 (m, 1H), 7,66-7,84 (m, 1H), 8,13 (bs, 1H), 8,51-8,69 (m, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,74 (d, 1H).

Приклад 165

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



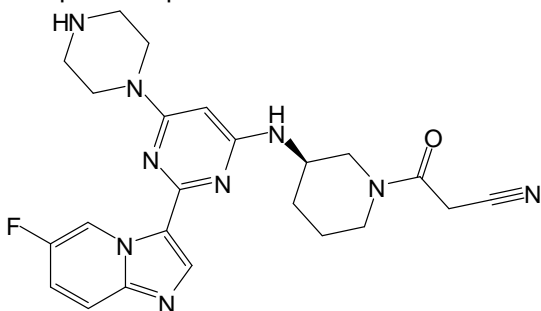
Одержували як білу тверду речовину (75 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (55 мг, 0,13 ммоль, препарат 75b) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (37 мг, 0,20 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним очищенням за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 8:2 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 478 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,53-1,89 (m, 5H), 1,96 (m, 1H), 2,15 (ddd, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,54 (t, 4H), 2,97 (d, 1H), 3,28-3,37 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 4H), 4,08 (d, 1H), 4,50-4,73 (m, 1H), 5,48 (d, 1H), 7,21 (dddd, 1H), 7,66 (td, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,81 (ddd, 1H).

Приклад 166

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(піперазин-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



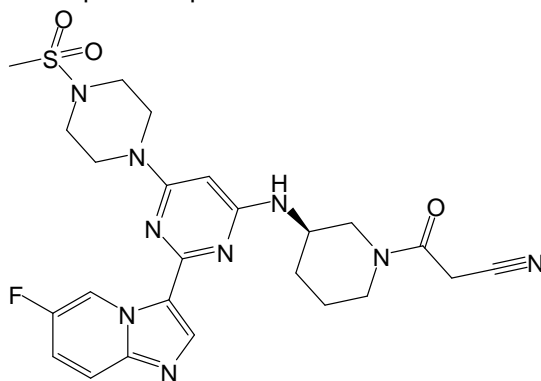
Паладій на вугіллі (10 %, 36 мг) добавляли до розчину (R)-бензил-4-(6-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (204 мг, 0,34 ммоль, препарат 76с) в метанолі (20 мл) і одержану суміш перемішували в атмосфері водню при тиску, що дорівнює 30 фунт-сила/дюйм², впродовж 3 днів. Потім каталізатор відфільтровували і розчинник видаляли шляхом упарювання в вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 8:2 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку як білу тверду речовину (41 %).

МСНР (m/z): 464 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMSO-d₆): 1,3-2,1 (m, 4H), 2,6-3,2 (m, 5H), 3,5 (m, 4H), 3,9-4,1 (m, 2H), 4,4 (d, 1H), 5,6 (m, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,4 (d, 1H), 9,9 (s, 1H).

Приклад 167

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



Триетиламін (20 мкл, 0,14 ммоль) і метансульфонілхлорид (9 мкл, 0,12 ммоль) добавляли

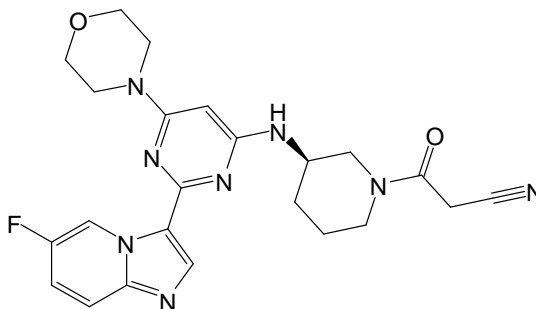
до розчину (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(піперазин-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрилу (42 мг, 0,09 ммоль, приклад 166) в дихлорметані (2 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і органічний розчин промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 9:1 дихлорметан/метанол) і одержували цільову сполуку як білу тверду речовину (53 %).

МСНР (m/z): 542 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,7-2,2 (m, 4H), 2,8 (d, 2H), 3,0 (bs, 1H), 3,3-3,9 (m, 8H), 4,1-4,8 (m, 2H), 5,5 (d, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,4 (d, 1H), 9,8 (m, 1H).

Приклад 168

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-морфолінопіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



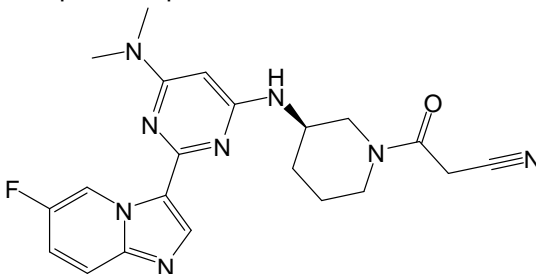
Одержували як білу тверду речовину (44 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-морфоліно-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (68 мг, 0,17 ммоль, препарат 77b) і 3-[(2,5-діокспіролідін-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (47 мг, 0,26 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним очищенням за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 9:1 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 465 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,58-1,90 (m, 2H), 1,91-2,03 (m, 1H), 2,15 (dd, 1H), 2,88-3,04 (m, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,26-3,42 (m, 2H), 3,43-3,73 (m, 5H), 3,78-3,89 (m, 4H), 4,03-4,18 (m, 1H), 4,39-4,60 (m, 1H), 4,60-4,83 (m, 1H), 5,48 (d, 1H), 7,21 (dq, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,80 (ddd, 1H).

Приклад 169

(R)-3-(3-(6-(Диметиламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



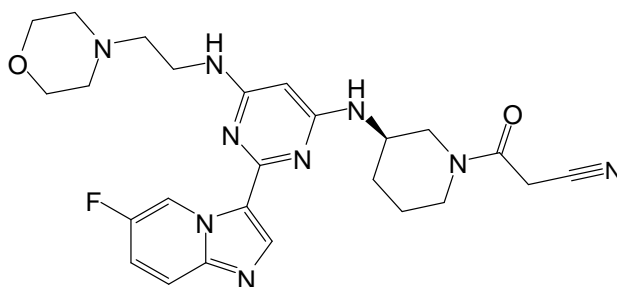
Одержували як білу тверду речовину (75 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N⁴,N⁴-диметил-N⁶-(піперидин-3-іл)піримідин-4,6-діаміну (46 мг, 0,13 ммоль, препарат 78b) і 3-[(2,5-діокспіролідін-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (35 мг, 0,19 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним очищенням за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 9:1 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 423 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,58 (s, 6H), 1,64-1,89 (m, 2H), 1,91-2,02 (m, 1H), 2,06-2,25 (m, 2H), 2,85-2,97 (m, 1H), 3,26-3,43 (m, 1H), 3,48-3,84 (m, 2H), 4,10 (bs, 1H), 4,39-4,71 (m, 1H), 5,26-5,37 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 7,20 (dddd, 1H), 7,66 (td, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,93 (ddd, 1H).

Приклад 170

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетиламіно)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



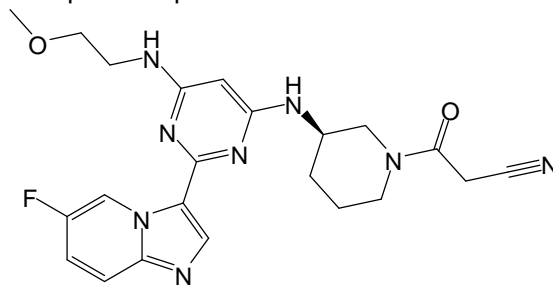
Одержували у вигляді жовтуватої твердої речовини (77 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-
а]піридин-3-іл)-N⁴-(2-морфоліноетил)-N⁶-(піперидин-3-іл)піримідин-4,6-діаміну (45 мг, 0,10
ммоль, препарат 79b) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (28 мг, 0,15 ммоль,
5 одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в
прикладі 46, з наступним очищенням за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до
88:12 дихлорметан/метанол).

МШР (m/z): 508 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,55-2,05 (m, 4H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,46-2,60 (m, 4H), 2,67 (t, 1H), 2,81-
10 3,04 (m, 1H), 3,31 (ddd, 1H), 3,36-3,50 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,77 (d, 6H), 4,41-4,80 (m, 2H), 5,26-
5,35 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 7,12-7,25 (m, 1H), 7,66 (td, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,92 (d, 1H).

Приклад 171

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метоксіетиламіно)піримідин-4-
іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



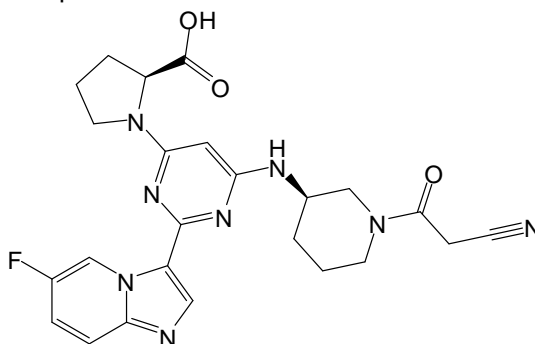
Одержували як білу тверду речовину (68 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N⁴-(2-
метоксіетил)-N⁶-(піперидин-3-іл)піримідин-4,6-діаміну (123 мг, 0,32 ммоль, препарат 80b) і 3-
[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (87 мг, 0,48 ммоль, одержували, як описано
в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним
20 очищенням за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 9:1
дихлорметан/метанол).

МШР (m/z): 453 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (DMCO-d₆): 1,4-2,0 (m, 4H), 2,5-3,1 (m, 2H), 3,3 (d, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,4-3,7 (m, 2H),
3,9-4,1 (m, 2H), 4,5 (bs, 1H), 5,4 (m, 1H), 6,8 (dd, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,4 (d,
25 1H), 10,1 (s, 1H).

Приклад 172

(S)-1-(6-((R)-1-(2-Ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-
іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбонова кислота



Одержували як білу тверду речовину (58 %) із (S)-1-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-
((R)-піперидин-3-іламіно)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбоної кислоти (30 мг, 0,07 ммоль,
препарат 82с) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (19 мг, 0,10 ммоль,
одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в
прикладі 46, з наступним очищенням за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18

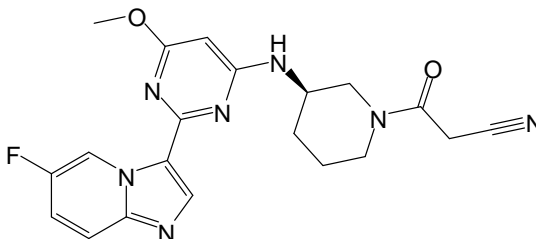
діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 493 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,41-1,65 (m, 2H), 1,70-1,84 (m, 1H), 1,94-2,11 (m, 4H), 2,20-2,37 (m, 2H),
5 2,89-3,81 (m, 8H), 4,06 (d, 1H), 4,50-4,68 (m, 1H), 5,29-5,56 (m, 1H), 6,87-7,00 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,35-8,45 (m, 1H), 9,94 (bs, 1H).

Приклад 173

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-6-метоксипіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



10

Одержували як білу тверду речовину (48 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-6-метокси-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (90 мг, 0,26 ммоль, препарат 83b) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (72 мг, 0,40 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним очищенням за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 95:5 дихлорметан/метанол) і хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 410 (M+1)⁺.

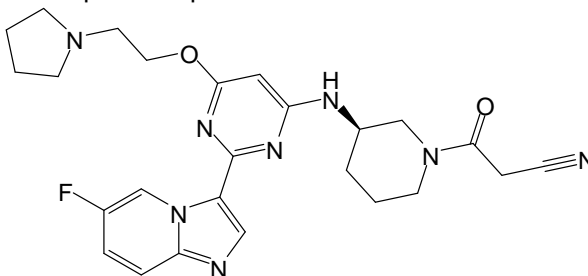
20

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,67-2,02 (m, 6H), 2,07-2,24 (m, 2H), 3,10 (dd, 2H), 3,29-3,50 (m, 4H), 3,52-3,67 (m, 4H), 3,69-3,79 (m, 2H), 3,86 (d, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,42 (d, 1H), 4,82 (dd, 2H), 5,64 (d, 2H), 7,17-7,33 (m, 2H), 7,69 (td, 2H), 8,52 (d, 2H), 9,77-9,95 (m, 2H).

Приклад 174

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил

25



30

Одержували як білу тверду речовину (58 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піримідин-4-аміну (111 мг, 0,26 ммоль, препарат 84с) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (71 мг, 0,40 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним очищенням за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 3:1 дихлорметан/метанол).

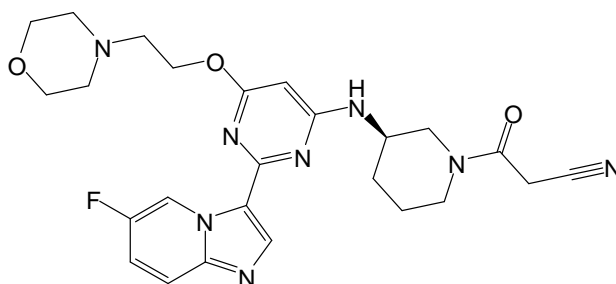
МСНР (m/z): 493 (M+1)⁺.

35

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,77 (d, 6H), 1,95-2,32 (m, 2H), 2,56-2,83 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 3,12-3,50 (m, 2H), 3,50-3,80 (m, 2H), 3,80-4,11 (m, 1H), 4,30 (bs, 1H), 4,49-4,67 (m, 2H), 4,98 (d, 1H), 5,12 (bs, 1H), 5,69 (s, 1H), 7,14-7,30 (m, 1H), 7,68 (dt, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,65-9,92 (m, 1H).

Приклад 175

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



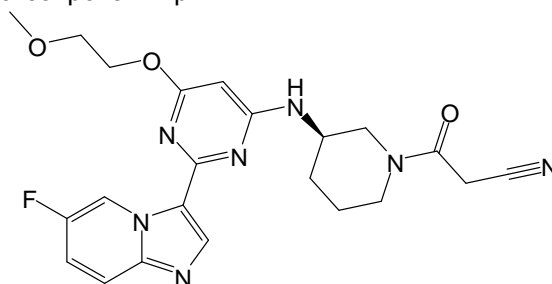
Одержували як білу тверду речовину (76 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (102 мг, 0,23 ммоль, препарат 85b) і 3-[(2,5-діокспіролідін-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (63 мг, 0,35 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним очищенням за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 88:12 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 509 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,7-2,2 (m, 4H), 2,6 (m, 4H), 2,8 (q, 2H), 3,3-3,6 (m, 4H), 3,7 (m, 4H), 3,8-4,0 (m, 1H), 4,4 (dd, 1H), 4,6 (q, 2H), 4,8 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,8 (m, 1H).

Приклад 176

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метоксіетокси)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



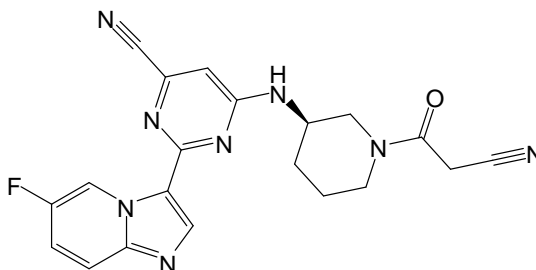
Одержували як білу тверду речовину (62 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метоксіетокси)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (62 мг, 0,16 ммоль, препарат 86b) і 3-[(2,5-діокспіролідін-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (44 мг, 0,24 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним очищенням за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 9:1 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 454 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,7-2,2 (m, 4H), 3,1-4,1 (m, 11H), 4,3-4,6 (m, 2H), 4,9 (d, 1H), 5,7 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,5 (m, 1H), 9,8 (m, 1H).

Приклад 177

(R)-6-(1-(2-Ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-карбонітрил



Одержували як білу тверду речовину (56 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(піперидин-3-іламіно)піримідин-4-карбонітрилу (77 мг, 0,23 ммоль, препарат 87) і 3-[(2,5-діокспіролідін-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (62 мг, 0,34 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним очищенням за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 9:1 дихлорметан/метанол).

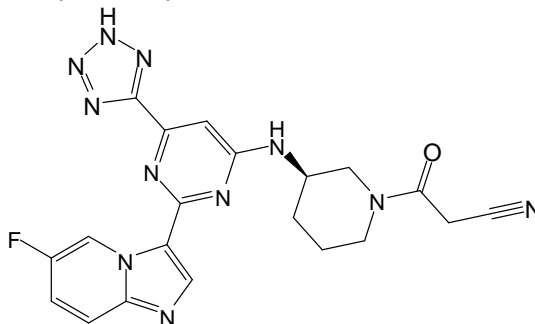
МСНР (m/z): 405 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,67-2,23 (m, 4H), 3,36-3,82 (m, 5H), 3,85-4,12 (m, 1H), 4,23-4,59 (m, 1H),

5,75 (d, 1H), 6,54-6,77 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,42-8,69 (m, 1H), 9,76 (bs, 1H).

Приклад 178

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2H-тетразол-5-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



5

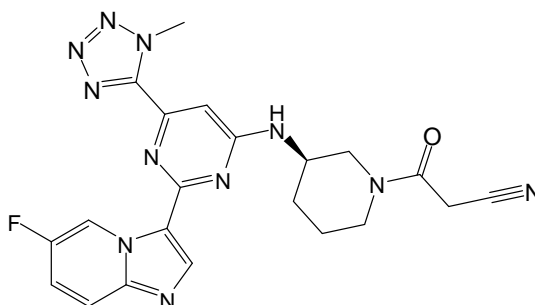
Одержували як білу тверду речовину (33 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(піперидин-3-іл)-6-(2H-тетразол-5-іл)піримідин-4-аміну (54 мг, 0,14 ммоль, препарат 88) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (66 мг, 0,36 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним очищенням за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 448 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,45-1,71 (m, 3H), 1,73-1,87 (m, 1H), 2,00-2,14 (m, 1H), 2,78-2,88 (m, 1H), 3,59 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,85-4,04 (m, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,22-4,37 (m, 1H), 4,55 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,58 (td, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,99-8,11 (m, 1H), 8,66-8,78 (m, 1H), 9,92-10,07 (m, 1H).

Приклад 179

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



20

Одержували як білу тверду речовину (45 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (48 мг, 0,12 ммоль, препарат 90) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (33 мг, 0,18 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46. Неочищений продукт розтирали з хлороформ і нерозчинну тверду речовину відфільтровували, промивали гексаном і сушили.

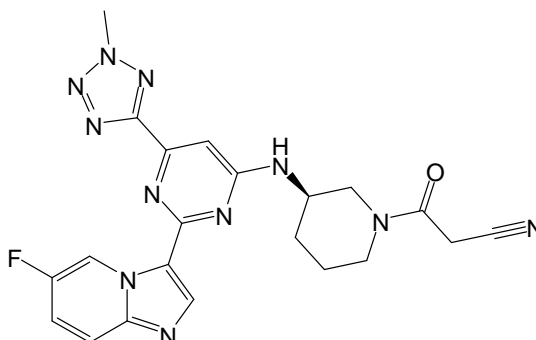
МСНР (m/z): 462 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,6-2,2 (m, 4H), 2,5 (s, 3H), 3,3-3,7 (m, 4H), 4,4 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,8 (s, 1H).

Приклад 180

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил

30



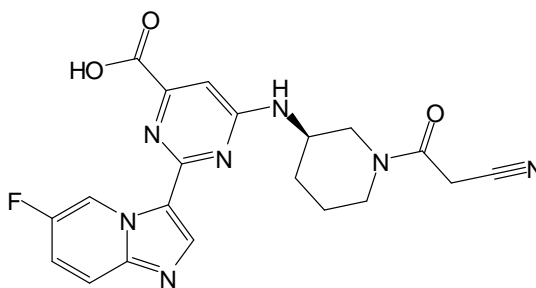
Одержували як білу тверду речовину (66 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (40 мг, 0,10 ммоль, препарат 91) і 3-[(2,5-діоксопіролідін-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (28 мг, 0,15 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46.

МСНР (m/z): 462 (M+1)⁺.

¹Н-ЯМР δ (CDCl₃): 1,6-2,2 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 3,4-3,7 (m, 4H), 4,3 (m, 1H), 4,5 (d, 2H), 7,3 (d, 3H), 7,7 (m, 1H), 8,6 (m, 1H), 10,2 (d, 1H).

Приклад 181

(R)-6-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-карбонова кислота



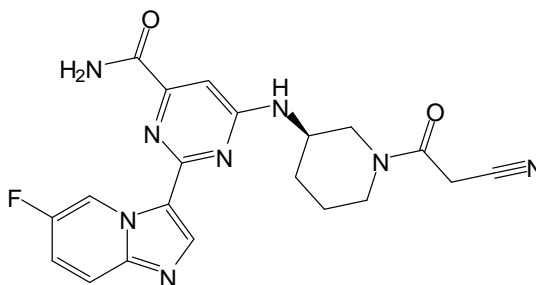
Одержували як білу тверду речовину (35 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(піперидин-3-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (167 мг, 0,47 ммоль, препарат 92b) і 3-[(2,5-діоксопіролідін-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (128 мг, 0,70 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним очищенням за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 424 (M+1)⁺.

¹Н-ЯМР δ (DMSO-d₆): 1,2-2,1 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 3,6-4,6 (m, 4H), 7,0 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,6 (d, 1H), 10,2 (s, 1H).

Приклад 182

(R)-6-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-карбоксамід



1-Гідроксибензотриазолгідрат (24 мг, 0,18 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімідгідрохлорид (34 мг, 0,18 ммоль) і концентрований водний розчин гідроксиду амонію (12 мл, 0,3 ммоль) добавляли до розчину (R)-6-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-карбонової кислоти (50 мг, 0,12 ммоль, приклад 181) в N, N'-диметилформаміді (2 мл) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім розчинник упарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна

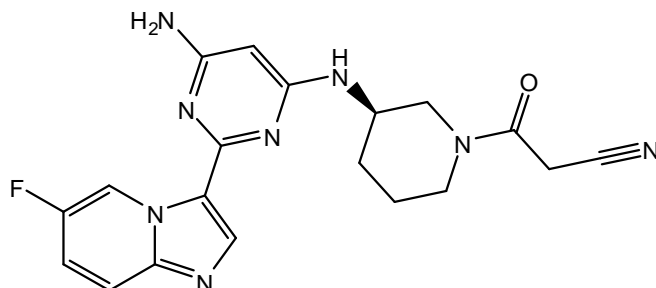
добавка] від 0 до 100 %) і одержували 37 мг (74 %) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 423 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,5-2,1 (m, 4H), 2,8-3,2 (m, 3H), 3,6-4,5 (m, 4H), 7,0 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,9 (m, 3H), 8,3 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,8 (m, 1H).

Приклад 183

(R)-3-(3-(6-Аміно-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



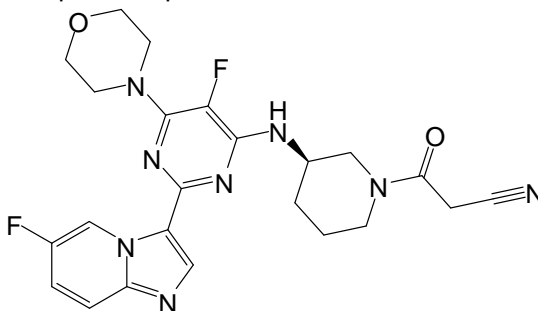
Одержували як білу тверду речовину (33 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N⁴-(піперидин-3-іл)піримідин-4,6-діаміну (108 мг, 0,33 ммоль, препарат 93b) і 3-[(2,5-діокспіролідін-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (90 мг, 0,49 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним очищенням за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 85:15 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 395 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (ДМСО-d₆): 1,4-2,0 (m, 4H), 2,5-3,2 (m, 2H), 3,5-4,1 (m, 4H), 4,5 (bs, 1H), 5,4 (d, 1H), 6,4 (s, 2H), 6,8 (dd, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,3 (d, 1H), 10,1 (s, 1H).

Приклад 184

(R)-3-(3-(5-Фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-морфолінопіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



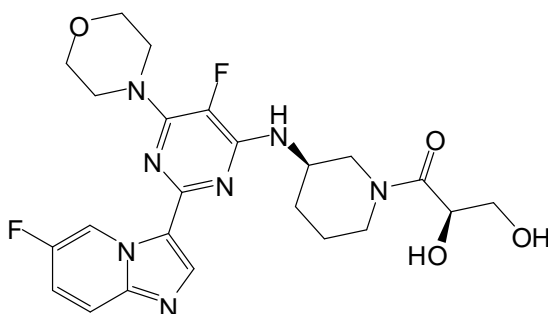
Одержували як білу тверду речовину (50 %) із (R)-5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-морфоліно-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (80 мг, 0,19 ммоль, препарат 95с) і 3-[(2,5-діокспіролідін-1-іл)оксі]-3-оксопропаннітрилу (53 мг, 0,29 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним очищенням за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 95:5 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 483 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,7-2,2 (m, 4H), 3,2-3,9 (m, 12H), 4,2 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 9,7 (m, 1H).

Приклад 185

(R)-1-((R)-3-(5-Фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-морфолінопіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2,3-дигідроксипропан-1-он



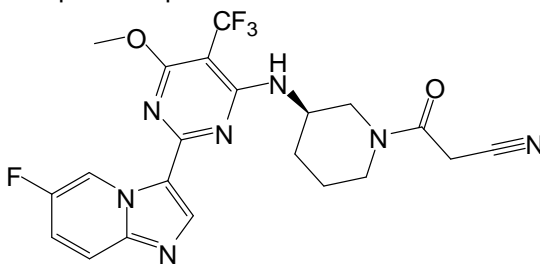
Одержували як білу тверду речовину (41 %) із (R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбонової кислоти (40 мг, 0,27 ммоль) і (R)-5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-морфоліно-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (73 мг, 0,18 ммоль, препарат 95с) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 95, з наступною обробкою оцтової кислотою (120°C, 1,5 год.). Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (C-18 діоксид кремнію, що випускається фірмою Waters, вода/1:1 ацетонітрил: метанол як елюенти [0,1 % об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка] від 0 до 100 %).

МСНР (m/z): 504 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (CDCl₃): 1,7-2,1 (m, 4H), 3,4-3,9 (m, 15H), 4,2-4,6 (m, 2H), 5,1 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,4 (m, 1H), 9,7 (m, 1H).

Приклад 186

(R)-3-(3-(2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-метокси-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксoproпаннітрил



Одержували як білу тверду речовину (72 %) із (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-метокси-N-(піперидин-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-4-аміну (80 мг, 0,19 ммоль, препарат 97b) і 3-[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)оксі]-3-оксoproпаннітрилу (53 мг, 0,29 ммоль, одержували, як описано в BE875054(A1)) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 46, з наступним очищенням за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до 95:5 дихлорметан/метанол).

МСНР (m/z): 478 (M+1)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,72-1,89 (m, 2H), 1,91-2,03 (m, 1H), 2,13-2,27 (m, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,33-3,52 (m, 4H), 3,67 (d, 1H), 3,82 (dd, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,30 (d, 1H), 4,52 (dd, 1H), 5,57 (bs, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,60-9,80 (m, 1H).

ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Дослідження кінази JAK in vitro

Здатність сполук інгібувати JAK1, JAK2 і JAK3 досліджували за описаними нижче методиками.

Каталітчні домени JAK1 (aa 850-1154), JAK2 (aa 826-1132), JAK3 (aa 795-1124) і Тук2 (aa 871-1187) людини експресували у вигляді N-кінцевих білків злиття GST із застосуванням системи експресування бакуловірусів і купували у фірми Carna Biosciences.

Ферментативну активність досліджували із застосуванням як субстрату біотинілованого пептиду полі(GT)-біотину (CisBio). Концентрація пептиду при проведенні реакцій дорівнювала 60 нМ для JAK1, 20 нМ для JAK2, 140 нМ для JAK3 і 50 нМ для Тук2. Ступінь фосфорилування визначали за допомогою TR-FRET (перенесення енергії флуоресценції з розрізненням за часом).

Значення IC₅₀ для сполук визначали для кожної кінази в реакційній суміші, що містить фермент, АТФ і пептид в 8 мМ МОПС (рН 7,0), 10 мМ MgCl₂, 0,05 % β-меркаптоетанол, 0,45 мг/мл БСА. Концентрація АТФ при проведенні реакцій дорівнювала 3 мкМ для JAK1, 0,2 мкМ для JAK2, 0,6 мкМ для JAK3 і 1,8 мкМ для Тук2. Ферментативні реакції проводили впродовж 30 хв. при кімнатній температурі. Потім реакції зупиняли за допомогою 20 мкл детекуючого буфера для зупинки реакції (50 мМ HEPES, 0,5 М KF, ЕДТК 0,25 М, 0,1 % (мас./об.) БСА, рН 7,5) що містить 0,115 мкг/мл анти-фосфоТур (PT66)-кристату (CisBio) і змінної концентрації SA-XL665

(CisBio) для підтримки постійного співвідношення SA-B. Інкубували впродовж 3 год. і зчитували за допомогою спектрофотометра Victor 2V (PerkinElmer), встановленого на зчитування резонансного перенесення енергії флуоресценції.

Деякі із аббревіатур, використаних вище, мають наступні значення:

- 5 АК: амінокислоти
GST: глутатіон-S-трансфераза
МОПС: 3-(N-морфоліно)пропансульфонова кислота
БСА: бичачий сироватковий альбумін
АТФ: аденозинтрифосфат
10 ЕДТК: етилендіамінтетраоцтова кислота
HEPES: 4-(2-гідроксіетил)-1-піперазинетансульфонова кислота

В таблиці 1 наведені значення IC_{50} для деяких типових сполук, описаних в даному винаході. В таблиці 1 "A" означає значення IC_{50} , що становить менше 0,1 мкМ (100 нМ), "B" означає значення IC_{50} , що знаходиться в діапазоні від 0,1 мкМ (100 нМ) до 1 мкМ (1000 нМ), і C означає значення IC_{50} , що перевищує 1 мкМ (1000 нМ).

Таблиця 1

Приклад №	IC_{50} JAK3 (мкМ)	IC_{50} JAK2 (мкМ)	IC_{50} JAK1 (мкМ)
1	A	A	B
6	B	B	C
10	B	A	C
13	B	B	C
21	A	A	B
22	A	A	C
25	B	B	B
31	B	A	B
38	B	A	C
42	C	B	C
45	B	B	C
57	A	A	C
64	A	A	A
67	B	A	B
68	A	A	B
76	B	A	C
80	A	A	A
82	C	B	C
89	C	B	C
90	A	A	C
92	C	A	B
102	B	A	C
107	C	A	C
131	A	A	A
134	B	A	B
136	A	A	A
137	B	A	C
145	B	A	B
151	A	A	B
153	A	A	C
159	B	A	C
163	A	A	B
164	A	A	B
166	A	A	B
172	B	A	B
175	A	A	A
181	B	A	B
183	A	A	A
185	B	A	B

Із таблиці 1 можна зробити висновок, що сполуки формули (I) є активними інгібіторами кіназ JAK1, JAK2 і JAK3. Кращі похідні імідазопіридину, пропоновані в даному винаході, характеризуються значеннями IC_{50} для інгібування кіназ JAK1, JAK2 і JAK3 (визначені, як зазначено вище), для кожної кінази JAK, на рівні менше 1 мкМ, переважно менше 0,5 мкМ.

5 Комбінації

Похідні імідазопіридину, пропоновані в даному винаході, також можна комбінувати з іншими активними сполуками для лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні кіназ Janus.

10 Комбінації, пропоновані в даному винаході, можуть необов'язково містити одну або більшу кількість додаткових активних речовин, для яких відомо, що вони застосовні для лікування мієлопроліферативних порушень (таких як справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія або мієлофіброз), лейкозу, лімфолейкозів і солідних пухлин; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; імунологічно обумовлених захворювань і запальних захворювань, наприклад, мієлопроліферативних порушень, лейкозу, лімфолейкозів і солідних пухлин; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; і імунологічно обумовлених захворювань; 15 більш переважно якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальну хворобу кишечника, сухий кератит, увеїт, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, астму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), atopічний дерматит і псоріаз, таких як (a) інгібітори дигідрофолатредуктази, такі як метотрексат або CN-1504; (b) інгібітори DHODH, такі як лефлуномід, терифлуномід або сполуки, описані в заявках на міжнародні патенти №№ WO2008/077639 і WO2009021696; (c) імуномодулятори, такі як глатирамерацетат (копаксон), лахінімод або іміхімод; (d) інгібітори синтезу і репарації ДНК, такі як мітоксантрон або кладрибін; (e) антитіла до альфа-4-інтегрину, такі як наталізумаб (тисабрі); (f) антагоністи альфа-4-інтегрину, такі як R-1295, TBC-4746, CDP- 20 323, ELND-002, фіратеграст або TMC-2003; (g) кортикоїди і глюкокортикоїди, такі як преднізон або метилпреднізолон, флутиказон, мометазон, або бета-метазон; (h) ефіри фумарової кислоти, такі як BG-12; (i) антитіла до TNF-альфа, такі як інфліксимаб, адалімумаб або цертолізумабпегол; (j) розчинні рецептори TNF-альфа, такі як етанерцепт; (k) моноклональні антитіла до CD20, такі як ритуксимаб, окрелізумаб, офатумумаб або TRU-015; (l) антитіла до CD52, такі як алемтузумаб; (m) антитіла до CD25, такі як даклізумаб; (n) антитіла до CD88, такі як екулізумаб або пекселізумаб; (o) антитіла до IL12R/IL23R, такі як устекінумаб; (p) інгібітори кальціневрину, такі як циклоспорин А або такролімус; (q) інгібітори IMPDH, такі як мікофенолятмофетил; (r) агоністи канабіноїдного рецептора, такі як сатівекс; (s) антагоністи хемокіну CCR1, такі як MLN-3897 або PS-031291; (t) антагоністи хемокіну CCR2, такі як INCB- 35 8696; (u) інгібітори активації NF-каппа-B, такі як MLN-0415; (v) агоністи рецептора S1P, такі як фінголімод, BAF-312 або ACT128800; (w) інгібітори ліази S1P, такі як LX2931; (x) інгібітори Syk, такі як R-112; (y) інгібітори PKC, такі як NVP-AEB071; (z) антагоністи M3, такі як тіотропій або аклідіній; (aa) бета-адренергічні агоністи тривалої дії, такі як салметерол, формотерол або індакатерол; (bb) похідні вітаміну D, такі як кальцитриол (даівонекс); (cc) інгібітори фосфодіестерази IV, такі як рофлуміласт або GRC-4039; (dd) інгібітори p38, такі як ARRY-797; 40 (ee) інгібітори MEK, такі як ARRY-142886 або ARRY-438162; (ff) інгібітори PI3Kδ; (gg) інтерферони, включаючи інтерферон бета 1a, такою як авонекс, що випускається фірмою Biogen Idec, циновекс, що випускається фірмою CinnaGen, і ребіф, що випускається фірмою EMD Serono, і інтерферон бета 1b, такий як бетаферон, що випускається фірмою Schering, і бетасерон, що випускається фірмою Berlex; і (hh) інтерферон альфа, такий як суміферон MP.

Конкретними прикладами придатних кортикоїдів і глюкокортикоїдів, які можна комбінувати з інгібіторами JAK, пропонованими в даному винаході, є преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, дексаметазонципеллат, нафлорт, дефлазакорт, галопредонацетат, будезонід, беклометазондипропінат, гідрокортизон, триамцинолонацетонід, 50 флуоцинолонацетонід, флуоцинонід, клокортолонпівалат, метилпреднізолонацетонат, дексаметазонпальмітоат, типредан, гідрокортизонацетонат, преднікарбат, алклометазондипропінат, галометазон, метилпреднізолонсулפטанат, мометазонфуроат, римексолон, преднізолонфарнезилат, циклезонід, бутіксокортпропінат, RPR-106541, депродонпропінат, флутиказонпропінат, флутиказонфуроат, галобетазолпропінат, лотепреднолетабонат, бетаметазонбутират-пропінат, флунізолід, преднізон, 55 дексаметазонфосфат натрію, триамцинолон, бетаметазон-17-валерат, бетаметазон, бетаметазондипропінат, гідрокортизонацетат, гідрокортизонсукцинат натрію, преднізолонфосфат натрію і гідрокортизонпробутат.

60 Конкретними прикладами придатних інгібіторів кінази Syk, які можна комбінувати з інгібіторами JAK, пропонованими в даному винаході, є фосфаматиніб (що випускається фірмою

Rigel), R-348 (що випускається фірмою Rigel), R-343 (що випускається фірмою Rigel), R-112 (що випускається фірмою Rigel), піцеатанол, 2-(2-аміноетиламіно)-4-[3-(трифторметил)феніламіно]піримідин-5-карбоксамід, R-091 (що випускається фірмою Rigel), 6-[5-фтор-2-(3,4,5-триметоксифеніламіно)піримідин-4-іламіно]-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-онбензолсульфонат (R-406, що випускається фірмою Rigel), 1-(2,4,6-тригідроксифеніл)-2-(4-метоксифеніл)етан-1-он, N-[4-[6-(циклобутиламіно)-9H-пурин-2-іламіно]феніл]-N-метилацетамід (QAB-205, що випускається фірмою Novartis), 2-[7-(3,4-диметоксифеніл)імідазо[1,2-c]піримідин-5-іламіно]піридин-3-карбоксаміддигідрохлорид (BAY-61-3606, що випускається фірмою Bayer) і AVE-0950 (що випускається фірмою Sanofi-Aventis).

Конкретними прикладами придатних антагоністів M3s (антихолінергетиків), які можна комбінувати з інгібіторами JAK, пропонованими в даному винаході, є солі тіотропію, солі окситропію, солі флутропію, солі іпратропію, солі глікопіронію, солі тропію, реватропат, еспатропат, солі 3-[2-гідрокси-2,2-біс(2-тієніл)ацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану (зокрема, солі аклідінію, більш переважно аклідінійбромід), солі 1-(2-фенілетил)-3-(9H-ксантен-9-ілкарбонілокси)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану, солі ендо-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ілового ефіру 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-3-карбонової кислоти (DAU-5884), 3-(4-бензилпіперазин-1-іл)-1-циклобутил-1-гідрокси-1-фенілпропан-2-он (NPC-14695), N-[1-(6-амінопіридин-2-ілметил)піперидин-4-іл]-2(R)-[3,3-дифтор-1(R)-циклопентил]-2-гідрокси-2-фенілацетамід (J-104135), 2(R)-циклопентил-2-гідрокси-N-[1-[4(S)-метилгексил]піперидин-4-іл]-2-фенілацетамід (J-106366), 2(R)-циклопентил-2-гідрокси-N-[1-(4-метил-3-пентеніл)-4-піперидиніл]-2-фенілацетамід (J-104129), 1-[4-(2-аміноетил)піперидин-1-іл]-2(R)-[3,3-дифторциклопент-1(R)-іл]-2-гідрокси-2-фенілетан-1-он (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(циклогексилметил)піперидин-3(R)-ілметил]карбамоїл]етил]карбамоїлметил]-3,3,3-трифенілпропіонамід (Banyu CPTP), 4-(3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-бутиніловий ефір 2(R)-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти (Ranbaxy 364057), UCB-101333, що випускається фірмою Merck OrM3, солі 7-ендо-(2-гідрокси-2,2-дифенілацетокси)-9,9-диметил-3-окса-9-азоніатрицикло[3.3.1.0(2,4)]нонану, солі 7-(2,2-дифенілпропіонілокси)-7,9,9-триметил-3-окса-9-азоніатрицикло[3.3.1.0*2,4*]нонану, солі 7-гідрокси-7,9,9-триметил-3-окса-9-азоніатрицикло[3.3.1.0*2,4*]нонанового ефіру 9-метил-9H-флуорен-9-карбонової кислоти, всі необов'язково у вигляді своїх рацематів, своїх енантіомерів, своїх діастереоізомерів і їх сумішей і необов'язково у вигляді своїх фармакологічно сумісних солей приєднання з кислотами. Із солей кращими є хлориди, броміди, йодиди і метансульфонати.

Конкретними прикладами придатних бета-адренергічних агоністів тривалої дії (β_2 -агоністів), які можна комбінувати з інгібіторами JAK, пропонованими в даному винаході, є тербуталінсульфат, еформотеролфумарат, формотеролфумарат, бамбутерол, прокатеролгідрохлорид, сибенадетгідрохлорид, мабутеролгідрохлорид, албутеролсульфат, салбутамолсульфат, салметеролксинафоат, кармолеролгідрохлорид, (R)-албутеролгідрохлорид, левалбутеролгідрохлорид; левосалбутамолгідрохлорид; (-)-салбутамолгідрохлорид, (R, R)-формотеролтарtrat; арформотеролтарtrat, бедорадринсульфат, індакатерол, трантинтеролгідрохлорид, AZD-3199, GSK-159802; GSK-597901, GSK-678007, GSK-642444; GSK-961081; AR-C98955AA, мілветеролгідрохлорид, BI-1744-CL, і сполуки, описані в заявках на міжнародні патенти №№ WO2007/124898, WO2006/122788A1, WO2008/046598 і WO2008095720.

Конкретними прикладами придатних інгібіторів фосфодієстерази IV, які можна комбінувати з інгібіторами JAK, пропонованими в даному винаході, є бенафентриндималеат, етазолат, денбуфілін, роліпрам, ципамфілін, зардаверин, арофілін, філамінаст, типелукаст, тофіміласт, пікламіласт, толафентрин, мезопрам, дротаверин гідрохлорид, ліріміласт, рофлуміласт, ціломіласт, оглеміласт, апреміласт, тетоміласт, філамінаст, (R)-(+)-4-[2-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-2-фенілетил]піридин (CDP-840), N-(3,5-дихлор-4-піридиніл)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1H-індол-3-іл]-2-оксоацетамід (GSK-842470), 9-(2-фторбензил)-N6-метил-2-(трифторметил)аденин (NCS-613), N-(3,5-дихлор-4-піридиніл)-8-метоксхінолін-5-карбоксамід (D-4418), 3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксибензил]-6-(етиламіно)-8-ізопропіл-3H-пурингідрохлорид (V-11294A), 6-[3-(N, N-диметилкарбамоїл)фенілсульфоніл]-4-(3-метоксифеніламіно)-8-метилхінолін-3-карбоксамідгідрохлорид (GSK-256066), 4-[6,7-діетокси-2,3-біс(гідроксиметил)нафталін-1-іл]-1-(2-метоксіетил)піридин-2(1H)-он (T-440), (-)-транс-2-[3'-(N-циклопропілкарбамоїл)-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1-іл]-3-фторбіфеніл-4-іл]циклопропанкарбонова кислота (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-карбметокси-4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-дифторметоксифеніл)цтклогексан-1-он, цис-[4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-дифторметоксифеніл)циклогексан-1-ол, GRC-4039, CDC-801, 5(S)-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-3(S)-(3-метилбензил)піперидин-2-он (IPL-455903), ONO-

6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) і солі, заявлені в заявках на міжнародні патенти №№ WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 і WO 2005/123692.

Прикладами придатних інгібіторів PI3Kδγ, які можна комбінувати з інгібіторами JAK, пропонованими в даному винаході, є 2-метил-2-[4-[3-метил-2-оксо-8-(3-хінолініл)-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]феніл]пропаннітрил (BEZ-235, що випускається фірмою Novartis), CAL-101 (що випускається фірмою Calistoga Pharmaceuticals) і N-етил-N'-[3-(3,4,5-триметоксифеніламіно)піридо[2,3-b]піразин-6-іл]тіосечовина (AEZS-126, що випускається фірмою Aeterna Zentaris).

Сполуки формули (I) і комбінації, описані в даному винаході, можна використовувати для лікування мієлопроліферативних порушень, лейкозу, лімфолейкозів і солідних пухлин; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; імунологічно обумовлених захворювань і запальних захворювань, наприклад, мієлопроліферативних порушень, лейкозу, лімфолейкозів і солідних пухлин; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; і імунологічно обумовлених захворювань; коли передбачається, що використання інгібітору JAK здійснить сприятливий вплив, наприклад, при ревматоїдному артриті, розсіяному склерозі, запальній хворобі кишечника (такій як виразковий коліт або хвороба Крона), сухому кератиті, увеїті, алергічному кон'юнктивіті, алергічному риніті, астмі, хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ), atopічному дерматиті і псоріазі. Сполуки формули (I) і комбінації, описані в даному винаході, також можна використовувати для лікування запальних захворювань.

В одному об'єкті сполуки формули (I) і комбінації, описані в даному винаході, можна використовувати для лікування мієлопроліферативних порушень, лейкозу, лімфолейкозів і солідних пухлин. В цьому об'єкті лікування проводять шляхом інгібування кіназ Janus у суб'єкта. В іншому об'єкті сполуки формули (I) і комбінації, описані в даному винаході, можна використовувати для лікування відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; імунологічно обумовлених захворювань і запальних захворювань, наприклад, відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; і імунологічно обумовлених захворювань, наприклад, відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу.

Лікування цих захворювань і патологічних станів звичайно проводять шляхом інгібування кіназ Janus (JAK) у суб'єкта. Сполуки формули (I) і комбінації, описані в даному винаході, можна використовувати для інгібування кіназ Janus (JAK).

Активні сполуки, що містяться в комбінації, можна вводити разом в одній фармацевтичній композиції або в різні композиціях, призначених для роздільного, одночасного, спільного або послідовного введення одним і тим же або різними шляхами.

Передбачається, що всі активні засоби вводяться одночасно або через дуже невеликі проміжки часу. Альтернативно, один або два активних засоби можна приймати ранком, а інший (інші) пізніше впродовж дня. Або, в іншому варіанті, один або два активних засоби можна приймати двічі на день, а інший (інші) один раз на день або у той же час, коли один раз вводять засіб, що приймається двічі на день, або окремо. Краще принаймні два і більш переважно всі ці активні засоби приймати спільно в один і той же час. Краще принаймні два і більш переважно всі активні засоби вводити у вигляді суміші.

Даний винахід також відноситься до комбінованому продукту, що містить сполуки, описані в даному винаході, разом з однією або більшою кількістю інших терапевтичних засобів, який призначений для застосування для лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні кіназ Janus (JAK), краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає мієлопроліферативні порушення, лейкоз, лімфолейкози і солідні пухлини; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; імунологічно обумовлені захворювання і запальні захворювання, наприклад, мієлопроліферативні порушення, лейкоз, лімфолейкози і солідні пухлини; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; і імунологічно обумовлені захворювання. Більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальну хворобу кишечника, сухий кератит, увеїт, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, астму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), atopічний дерматит і псоріаз.

В одному об'єкті комбінований продукт може бути призначений для лікування мієлопроліферативних порушень, лейкозу, лімфолейкозів і солідних пухлин. В цьому об'єкті лікування проводять шляхом інгібування кіназ Janus у суб'єкта. В іншому об'єкті комбінований продукт можна використовувати для лікування відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; імунологічно обумовлених захворювань і запальних захворювань, наприклад,

відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; і імунологічно обумовлених захворювань, наприклад, відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу.

Лікування цих захворювань і патологічних станів лікування звичайно проводять шляхом інгібування кіназ Janus (JAK) у суб'єкта. Комбінований продукт можна використовувати для інгібування кіназ Janus (JAK).

Даний винахід також відноситься до застосування комбінації сполук, пропонованих в даному винаході, разом з однією або більшою кількістю інших терапевтичних засобів для приготування препарату або лікарського засобу, призначеного для лікування цих захворювань.

Даний винахід також відноситься до способу лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні кіназ Janus (JAK), краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає мієлопроліферативні порушення, лейкоз, лімфолейкози і солідні пухлини; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; імунологічно обумовлених захворювань і запальні захворювання, наприклад, мієлопроліферативні порушення, лейкоз, лімфолейкози і солідні пухлини; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; і імунологічно обумовлені захворювання. Більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальну хворобу кишечника, сухий кератит, увеїт, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, астму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), atopічний дерматит і псоріаз; і лікування включає введення комбінації сполук, описаних в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості разом з однією або більшою кількістю інших терапевтичних засобів. Зокрема, лікування проводять шляхом інгібування кіназ Janus у суб'єкта.

Даний винахід також відноситься до способу інгібування кіназ Janus у суб'єкта, що потребує його, який включає введення зазначеному суб'єкту комбінації сполук, описаних в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості разом з однією або більшою кількістю інших терапевтичних засобів суб'єкту, що потребує такого лікування.

Активні сполуки, що містяться в комбінаціях, пропонованих в даному винаході, можна вводити будь-яким придатним шляхом залежно від характеру порушення, що піддається лікуванню, наприклад, перорально (у вигляді сиропів, таблеток, капсул, коржів, препаратів регульованого вивільнення, швидко розчинних препаратів і т. п.); місцево (у вигляді кремів, мазей, лосьйонів, назальних спреїв або аерозолей і т. п.); шляхом ін'єкції (підшкірно, внутрішньошкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно і т. п.) або шляхом інгаляції (у вигляді сухого порошку, розчину, дисперсії й т. п.).

Активні сполуки, що містяться в комбінації, тобто похідні імідазопіридину, пропоновані в даному винаході, і інші необов'язкові активні сполуки можна вводити разом в одній фармацевтичній композиції або в різні композиції, призначених для роздільного, одночасного, спільного або послідовного введення одним і тим же або різними шляхами.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до набору компонентів, що включає похідну імідазопіридину, пропоновану в даному винаході, разом з інструкціями для одночасного, спільного, роздільного або послідовного застосування в комбінації з іншою активною сполукою, застосовною для лікування мієлопроліферативних порушень, лейкозу, лімфолейкозів і солідних пухлин; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; імунологічно обумовлених захворювань і запальних захворювань, наприклад, мієлопроліферативних порушень, лейкозу, лімфолейкозів і солідних пухлин; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; і імунологічно обумовлених захворювань, і більш переважно застосовною для лікування ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, запальної хвороби кишечника, сухого кератиту, увеїту, алергічного кон'юнктивіту, алергічного риніту, астми, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), atopічного дерматиту і псоріазу.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до упаковки, що включає похідну імідазопіридину, пропоновану в даному винаході, і іншу активну сполуку, застосовну для лікування мієлопроліферативних порушень, лейкозу, лімфолейкозів і солідних пухлин; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; імунологічно обумовлених захворювань і запальних захворювань, наприклад, мієлопроліферативних порушень, лейкозу, лімфолейкозів і солідних пухлин; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; і імунологічно обумовлених захворювань, і більш переважно застосовну для лікування ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, запальної хвороби кишечника, сухого кератиту, увеїту, алергічного кон'юнктивіту, алергічного риніту, астми, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), atopічного дерматиту і псоріазу.

Фармацевтичні композиції

Фармацевтичні композиції, пропоновані в даному винаході, містять сполуки, пропоновані в даному винаході, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які містять сполуки, пропоновані в даному винаході, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм, разом з однією або більшою кількістю інших терапевтичних засобів, що призначені для застосування для лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні кіназ Janus (JAK), таких як описані вище.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які призначені для застосування для лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні кіназ Janus (JAK), краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає мієлопроліферативні порушення, лейкоз, лімфолейкози і солідні пухлини; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; імунологічно обумовлені захворювання і запальні захворювання, наприклад, мієлопроліферативні порушення, лейкоз, лімфолейкози і солідні пухлини; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; і імунологічно обумовлені захворювання, і більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальну хворобу кишечника, сухий кератит, увеїт, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, астму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), атопічний дерматит і псоріаз. Даний винахід також відноситься до застосування фармацевтичної композиції, пропонуваної в даному винаході, для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування цих захворювань.

В одному об'єкті фармацевтична композиція може бути призначена для лікування мієлопроліферативних порушень, лейкозу, лімфолейкозів і солідних пухлин. В цьому об'єкті лікування проводять шляхом інгібування кіназ Janus у суб'єкта. В іншому об'єкті фармацевтичну композицію можна використовувати для лікування відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; імунологічно обумовлених захворювань і запальних захворювань, наприклад, відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; і імунологічно обумовлених захворювань, наприклад, відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу.

Лікування цих захворювань і патологічних станів звичайно проводять шляхом інгібування кіназ Janus (JAK) у суб'єкта. Фармацевтичну композицію можна використовувати для інгібування кіназ Janus (JAK).

Даний винахід також відноситься до способу лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні кіназ Janus (JAK), краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає мієлопроліферативні порушення, лейкоз, лімфолейкози і солідні пухлини; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; імунологічно обумовлені захворювання і запальні захворювання, наприклад, мієлопроліферативні порушення, лейкоз, лімфолейкози і солідні пухлини; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; і імунологічно обумовлені захворювання, і більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальну хворобу кишечника, сухий кератит, увеїт, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, астму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), атопічний дерматит і псоріаз, який включає введення фармацевтичної композиції, визначеної в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості. Зокрема, лікування проводять шляхом інгібування кіназ Janus у суб'єкта.

Даний винахід також відноситься до способу інгібування кіназ Janus у суб'єкта, що потребує його, який включає введення зазначеному суб'єкту фармацевтичної композиції, визначеної в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості суб'єкту, що потребує такого лікування.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які як активний інгредієнт містять принаймні імідазопіридин формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль спільно принаймні з одним фармацевтично прийнятним інертним наповнювачем, таким як носій або розріджувач. Активний інгредієнт може складати від 0,001 до 99 мас. %, переважно - від 0,01 до 90 мас. % в перерахунку на композицію залежно від природи композиції і того, чи необхідно проводити додаткове розведення до застосування. Краще, щоби композиції готувалися в формі, яка придатна для перорального, місцевого, назального, ректального, підшкірного введення або введення шляхом ін'єкції.

Фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі, які змішуються з активною сполукою або солями такої сполуки для одержання композиції, пропонуваної в даному винаході, самі по собі добре відомі й те, які реальні інертні наповнювачі будуть використовуватися, залежить, зокрема, від передбачуваного способу введення композиції.

Композиції для перорального введення можуть знаходитися в формі таблеток, таблеток пролонгованої дії, сублінгвальних таблеток, капсул, аерозолей для інгаляції, розчинів для інгаляції, сухих порошоків для інгаляції або рідких препаратів, таких як мікстури, еліксири, сиропи і суспензії, які всі містять сполуку, пропонувану в даному винаході; такі препарати можна

виготовити за методиками, добре відомим в даній галузі техніки.

Розріджувачі, які можна використовувати для приготування композицій, включають такі рідкі та тверді розріджувачі, які сумісні з активним інгредієнтом, а при необхідності застосовуються разом з забарвлюючими або ароматизуючими агентами. Таблетки або капсули звичайно

5 можуть містити 0,01-3000 мг, більш переважно 0,5-1000 мг активного інгредієнта або еквівалентну кількість його фармацевтично прийнятної солі.

Рідка композиція, призначена для перорального введення, може знаходитися в формі розчинів або суспензій. Розчини можуть бути водними розчинами розчинної солі або іншої похідної активної сполуки, наприклад, спільно з сахарозою для утворення сиропу. Суспензії

10 можуть включати нерозчинну активну сполуку, пропонувану в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль разом з водою, спільно з суспендуючим агентом або ароматизуючими агентом.

Композиції для парентеральної ін'єкції можуть бути приготовлені із розчинних солей, які можуть бути або не бути піддані сушінню виморожуваном і які можуть бути розчинені в

15 апірогенних водних середовищах або іншій рідині, придатній для парентеральної ін'єкції.

Композиції для місцевого застосування можуть знаходитися в формі мазей, кремів або лосьйонів, які всі містять сполуку, пропонувану в даному винаході; такі препарати можна виготовити за методиками, добре відомими в даній галузі техніки.

Ефективні дози звичайно знаходяться в діапазоні, що становлять 0,01-3000 мг, більш

20 переважно 0,5-1000 мг активного інгредієнта або еквівалентної кількості її фармацевтично прийнятної солі на добу. Добова доза може бути введена у вигляді однієї або більшої кількості доз, переважно від 1 до 4 доз на добу.

Фармацевтичні композиції звичайно можуть міститися в разовій дозованій формі і їх можна приготувати за будь-якою із методик, добре відомих в фармацевтиці.

Фармацевтичні композиції, пропонувані в даному винаході, придатні для перорального введення, можуть являти собою окремі форми, такі як капсули, облатки або таблетки, кожна із яких містить задану кількість активного інгредієнта; порошки або гранули; розчини або суспензії в водній рідині або в неводній рідині; або рідкі емульсії типу масло-у-воді або рідкі емульсії типу вода-в-маслі. Активний інгредієнт також може являти собою боліс, електуарій або пасту.

Сироп звичайно являє собою суспензію або розчин сполуки або солі в рідкому носії, наприклад, етанолі, арахісовій олії, оливковій олії, гліцерині або воді, до якого доданий ароматизатор або барвник.

Якщо композиція являє собою таблетку, то можна використовувати будь-який фармацевтичний носій, звичайно використовуваний для приготування твердих препаратів. Приклади таких носіїв включають стеарат магнію, тальк, желатин, камедь акації, стеаринову кислоту, крохмаль, лактозу і сахарозу.

Таблетку можна виготовити шляхом пресування або формування, необов'язково з додаванням одного або більшої кількості допоміжних інгредієнтів. Пресовані таблетки можна виготовити шляхом здійснюваного в придатній машині пресування активного інгредієнта в сипучій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішаного з зв'язуючою речовиною, змащувальним агентом, інертним розріджувачем, поверхнево-активною речовиною або диспергуючою речовиною.

Формовані таблетки можна виготовити шляхом здійснюваного в придатній машині формування суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. На

45 таблетки необов'язково можуть бути нанесені покриття або насічки і їх можна виготовити так, щоби забезпечити повільне або регульоване вивільнення активного інгредієнта, що міститься в них.

Якщо композиція являє собою капсулу із твердого желатину, то придатною є будь-яка стандартна методика капсулювання із застосуванням зазначених вище носіїв. Якщо препарат

50 являє собою капсулу із м'якого желатину, то можна використовувати будь-який фармацевтичний носій, звичайно використовуваний для приготування дисперсій або суспензій, наприклад, водні камеді, целюлози, силікати або масла, і їх поміщають в капсулу із м'якого желатину.

Сухі порошкоподібні композиції, призначені для місцевого введення в легені шляхом інгаляції, можуть, наприклад, знаходитися в капсулах або картриджах, виготовлених, наприклад, із желатину, або блістерах, виготовлених, наприклад, із ламінованої алюмінієвої фольги, призначених для використання в інгаляторах або пристроях для вдихання порошків. Звичайно препарати містять порошкоподібну суміш для інгаляції сполуки, пропонуваної в даному винаході, і придатної порошкоподібної основи (носія), такої як лактоза або крохмаль.

60 Кращим є використання лактози. Кожна капсула або картридж звичайно може містити от 2 до

150 мкг кожного терапевтично активного інгредієнта. Альтернативно, активний інгредієнт (інгредієнти) може міститися в них без інертних наповнювачів.

Композицію для інгаляції можна помістити в придатні пристрої для інгаляції, такі як Genuair® (раніше Novolizer® SD2FL), які описані в наступних заявках на патенти: WO 97/000703, WO 03/000325 і WO 2006/008207.

Типові композиції для назального введення включають зазначені вище для інгаляції і додатково включають композиції, що не перебувають під тиском, у вигляді розчинів або суспензій в інертному розріджувачі, такому як вода, необов'язково в комбінації зі звичайними інертними допоміжними речовинами, такими як буфери, протимікробні засоби, агенти для регулювання тоничності і агенти, що змінюють в'язкість, і їх можна вводити за допомогою назальної помпи.

Типові шкірні і черезшкірні композиції містять звичайний водний або неводний розріджувач і являють собою, наприклад, крем, мазь, лосьйон або пасту або знаходяться в формі пластиру, пов'язки або мембрани, що містять лікарські засоби.

Краще, якщо композиція являє собою разову дозовану форму, наприклад, таблетку, капсулу або дозуючий аерозольний пристрій, так щоби пацієнт міг ввести разову дозу.

Зрозуміло, кількість кожної активної сполуки, яка необхідна для забезпечення терапевтичного ефекту, змінюється залежно від конкретної активної сполуки, шляху введення, суб'єкта, що піддається лікуванню, і конкретного порушення або захворювання, що піддається лікуванню.

Представлені нижче препаративні форми приведені як приклади композицій:

Приклад композиції 1

50000 Капсул, кожна із яких містила 100 мг 3-((3R)-3-{[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрилу (активний інгредієнт), приготувляли із композиції наступного складу:

Активний інгредієнт	5 кг
Моногідрат лактози	10 кг
Колоїдний діоксид кремнію	0,1 кг
Кукурудзяний крохмаль	1 кг
Стеарат магнію	0,2 кг

Методика

Зазначені вище інгредієнти просівали через сито 60 меш і поміщали в придатний змішувач і розфасовували в 50000 капсул із желатину.

Приклад композиції 2

50000 Таблеток, кожна із яких містила 50 мг 3-((3R)-3-{[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрилу (активний інгредієнт), приготувляли із композиції наступного складу:

Активний інгредієнт	2,5 кг
Мікрокристалічна целюлоза	1,95 кг
Висушена розпиленням лактоза	9,95 кг
Карбоксиметилкрохмаль	0,4 кг
Стеарилфумарат натрію	0,1 кг
Колоїдний діоксид кремнію	0,1 кг

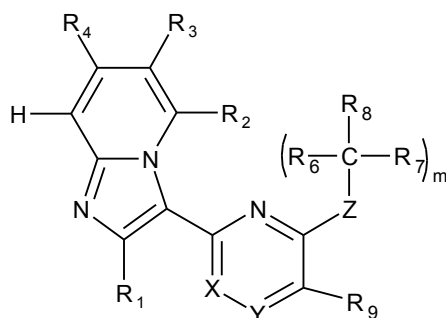
Методика

Всі порошки пропускали через сито з отворами розміром 0,6 мм, потім перемішували в придатному змішувачі впродовж 20 хв. і пресували в таблетки по 300 мг із застосуванням диска діаметром 9 мм і плоских скошених штампів. Час розпаду таблеток становив приблизно 3 хв.

Модифікації, які не впливають, не міняють, не змінюють і не модифікують основні характеристики описаних сполук, комбінацій або фармацевтичних композицій, входять до обсягу даного винаходу.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, або N-оксид, або стереоізомер:



формула (I)

в якій:

m являє собою 0 або ціле число від 1 до 3;

5 Z означає атом кисню або групу NR₅;

X і Y незалежно означають атом азоту або групу -CR₉, в якій щонайменше один з X і Y означає атом азоту;

10 R₁, R₂ і R₄ є однаковими або різними і кожний означає атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу або C₁-C₄-гідроксіалкільну групу;

15 R₃ означає атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₁₀-циклоалкільну групу, 5-10-членну гетероциклільну групу, C₆-C₁₀-арильну групу, 5-10-членну гетероарильну групу, -C(O)OR'-групу або -C(O)NR''R'''-групу, де циклоалкільна, гетероциклільна, арильна і гетероарильна групи є незаміщеними або заміщеними одним або більшою кількістю замісників, вибраних з атомів галогену або лінійної або розгалуженої C₁-C₆-алкільної групи, гідроксигрупи, ціаногрупи або C₁-C₄-алкоксигрупи; в якій R', R'' і R''' є однаковими або різними і кожний означає атом водню, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу або C₁-C₄-гідроксіалкільну групу;

20 R₅ означає атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу або -(C₁-C₄-алкіл)-(C₃-C₇-циклоалкільну) групу, або R₅ разом з R₈ і атомом азоту, з яким зв'язаний R₅, утворюють 5-9-членну насичену гетероциклільну групу, яка як гетероатоми містить 1 або 2 атоми азоту, і де гетероциклільне кільце є незаміщеним або заміщеним 5- або 6-членною гетероарильною групою, що містить один або два атоми азоту, -C(O)-(CH₂)_n-R'-групою або -C(O)-(CH₂)_n-NR''R'''-групою, в якій n означає 0, 1 або 2, R' означає атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу або ціаногрупу, і R'' і R''' є однаковими або різними і кожний означає атом водню, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу або C₁-C₄-гідроксіалкільну групу;

30 R₆ і R₇ є однаковими або різними і кожний означає атом водню, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу або -(C₁-C₄-алкіл)-Het-(C₁-C₄-алкільну) групу;

35 R₉ означає атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, 5-10-членну гетероциклільну групу або 5-10-членну гетероарильну групу, де гетероциклільні і гетероарильні групи є незаміщеними або заміщеними одним або більшою кількістю замісників, вибраних з атомів галогену або лінійної або розгалуженої C₁-C₆-алкільної групи, ціаногрупи, гідроксигрупи, карбоксильної групи або C₁-C₄-алкоксигрупи, або R₉ означає -Het-R', Y'-R''' або -C(O)-Het-R'-групу, або у випадку, якщо містяться дві сусідні групи -CR₉, то ці дві сусідні групи -CR₉ і атоми вуглецю, з яким вони зв'язані, необов'язково утворюють C₆-C₁₀-арильну групу, яка незаміщена або заміщена одним або більшою кількістю замісників, вибраних з атома галогену, лінійної або розгалуженої C₁-C₆-алкільної групи, гідроксигрупи або C₁-C₄-алкоксигрупи;

45 R₈ разом з R₅ і атомом азоту, з яким зв'язаний R₅, утворюють зазначене 5-9-членне гетероциклільне кільце, або R₈ означає атом водню, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₁₀-циклоалкільну групу, 5-10-членну гетероциклільну групу, 4-10-членне гетероциклільне кільце, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту, де кільце заміщене однією, двома або трьома оксогрупами, C₆-C₁₀-арильну групу, 5-10-членну гетероарильну групу, -L-Het-R''', -L-A, -A-SO₂-R', -A-SO-R''', -A-A', -A-L-C(O)NR''R''', -A-

- L-CN, -A-C(O)-Het'-L-CN, -A-C(O)-NR'R", -A-C(O)_z-A", -A-C(O)-R'", -A-CO₂-R', -A-C(O)_z-L-A'", -A-C(O)_z-L-CN, -A-C(O)-A'-A", -A-C(O)-L-R', -A-C(O)-L-CN, -A-Het-L-CN, -A-C(O)-L-Het-A', -A-C(O)-L-Het-L-A', -A-C(O)-L-Het-L-R'", A-C(O)-L-Het-C(O)-A' або -A-C(O)_z-L-Het-R'-групу, в якій z означає 1 або 2, R' і R" є однаковими або різними і кожний означає атом водню, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу або лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, де алкільна група є незаміщеною або заміщеною C₁-C₂-алкоксигрупою або 5- або 6-членною гетероциклільною групою, і R'" означає лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу або C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, гетероциклільні і гетероарильні групи необов'язково сконденсовані з фенільною групою, і в якій циклоалкільні, гетероциклільні, арильні і гетероарильні групи незаміщені або заміщені одним або більшою кількістю замісників, вибраних з атомів галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, C₁-C₄-алкоксигрупи або лінійної або розгалуженої C₁-C₄-алкільної групи, де алкільна група є незаміщеною або заміщеною ціаногрупою, і в якій
- L означає лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкіленову групу, яка є незаміщеною або заміщеною однією або двома гідроксильними групами,
- Het означає O або NR, і Het' означає NR, в якій R означає атом водню, нерозгалужену або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу або C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, Y' означає -C(O)-, SO або SO₂,
- A, A', A" і A'" є однаковими або різними і кожний означає C₃-C₁₀-циклоалкільну групу, 5-10-членну гетероциклільну групу, 4-10-членне гетероциклільне кільце, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту, де кільце заміщене однією, двома або трьома оксогрупами, C₆-C₁₀-арильну групу, 5-10-членну гетероарильну групу або біциклільну групу, що містить моноциклічну C₅-C₆-арильну або гетероарильну групу, зв'язану безпосередньо з 5-6-членною циклоалкільною або гетероциклільною групою, циклоалкільні, гетероциклільні, арильні, гетероарильні і біциклільні групи є незаміщеними або заміщені одним або більшою кількістю замісників, вибраних з атомів галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, лінійної або розгалуженої C₁-C₄-алкільної групи, C₁-C₄-галогеналкільної групи, C₁-C₄-гідроксіалкільної групи або C₁-C₄-алкоксигрупи; за винятком
- 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну гідрохлориду;
- 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(3S)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
- 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
- 6-(6-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
- 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
- N-(4,4-дифтор-3-піперидиніл)-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну гідрохлориду;
- 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,4R)-4-метил-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
- α,α-диметил-3-[6-[(3R,4R)-4-метил-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-6-метанолу;
- 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метил-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
- (2R,3R)-N-[6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]-2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-3-аміну;
- 3-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-5-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразинкарбонітрилформіату;
- 3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрилу;
- N-[(3R,5S)-5-(дифторметил)-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
- N-[(3S,4R)-4-фтор-3-піперидиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
- N-[(3S,4S)-4-фтор-3-піперидиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
- 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3S,4S)-4-метокси-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
- 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,6S)-6-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамінформіату;
- 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,6R)-6-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамінформіату;
- 6-[7-[2-(1-метилетоксі)етоксі]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
- N-[(3S,4S)-4-етоксипіперидин-3-іл]-6-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піразин-2-аміну;
- 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метокси-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін-2,2,2-трифторацетату;
- 6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
- 6-(7-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
- N-(3R)-3-піперидиніл-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинаміну;
- N-(3R)-3-піперидиніл-6-[7-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинаміну;
- 6-(7-етилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
- 6-[6-(1-метилетил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
- 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
- N-[(3R,4R)-4-фтор-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
- 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(3S)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;

- 6-(6-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-(7-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 N-(3R)-3-піролідиніл-6-[7-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинаміну;
 5 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(3-метил-3-піперидиніл)-2-піразинаміну;
 6-(6-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-(7-етилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-[6-(1-метилетил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-(5-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 10 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3S,4S)-4-фтор-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 N-[(3R,5S)-5-(фторметил)-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
 N-[(3R,5S)-5-(фторметил)-3-піролідиніл]-6-[7-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-
 піразинаміну;
 3-[6-[(3R)-піперидин-3-іламіно]піразин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбоксамід;
 15 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,6R)-6-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 N-[(3R,5S)-5-(дифторметил)-3-піролідиніл]-6-[7-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-
 піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3S,4R)-4-фтор-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 20 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3S,4S)-4-фтор-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,6S)-6-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2R,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2S,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 25 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(3-метилпіролідин-3-іл)піразин-2-аміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(2S,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2R,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2S,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(2R,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 30 N-(3R)-3-піперидиніл-6-[7-(2,2,2-трифтор-1-метилетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-
 піразинаміну;
 6-[7-[1-(метоксиметил)пропоксі]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
 (1S,4R,6R)-N-(6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-6-аміну;
 (1S,4R,6R)-N-[6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-6-
 35 аміну;
 (1S,4R,6R)-N-[6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-6-аміну;
 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,4R)-4-метил-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 N-[(3R,4R)-4-(фторметил)-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(2S,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 40 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(2R,3S)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 N-(3R)-3-піролідиніл-6-[7-(2,2,2-трифтор-1-метилетоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-
 піразинаміну;
 3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-олу;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(2R,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 45 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(2S,3S)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3S,4S)-4-метил-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,5R)-5-метил-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 6-[7-(3,3-диметилбутоксі)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
 3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-6-метанолу;
 50 6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,4R)-4-феніл-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 6-(2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
 6-[7-[(3-метил-3-оксетаніл)метоксі]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піролідиніл-2-
 піразинаміну;
 6-[7-[(3-метил-3-оксетаніл)метоксі]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піперидиніл-2-
 55 піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,5R)-5-метокси-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,5S)-5-[(1-метилетокси)метил]-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 N-(6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-6-аміну;
 60 3-[6-[(1S,4R,6R)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-иламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-

- карбонітрилу;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2R,3S)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2R,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2S,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 5 3-[6-[(3R)-3-піролідиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрилу;
 3-[6-[(3R,4R)-4-метил-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрилу;
 3-[6-[(3R,5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрилу;
 3-[6-[(3R,5R)-5-метил-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрилу;
 10 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3S,4R)-4-метокси-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 3-[6-[(3R,4R)-4-метил-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбоксаміду;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,5S)-5-(пропоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 N-[(3R,5S)-5-(етоксиметил)-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,4R)-4-(1-метилетил)-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 15 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3S,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 N-[(3R,4R)-4-етил-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
 N-[(3R,4R)-4-циклопропіл-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
 (3R,5R)-5-[(6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл)аміно]-3-піперидинолу;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,4R)-4-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 20 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,4R)-4-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-(8-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
 6-[7-(1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-[(3R,4R)-4-метил-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 N-[(3R,4R)-4-циклопентил-3-піролідиніл]-6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинаміну;
 25 N-[(3R,4R)-4-циклопропіл-3-піролідиніл]-6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метокси-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-[7-[2-(1-метилетоксі)етоксі]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метил-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2S,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 30 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2R,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 N-[(2S,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинаміну;
 N-[(2R,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинаміну;
 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,4R)-4-метил-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(4,4-дифтор-3-піперидиніл)-2-піразинаміну;
 35 N-(4,4-дифтор-3-піперидиніл)-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинаміну;
 α,α-диметил-3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-6-метанолу;
 3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-6-аміну;
 6-(7-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
 6-(7-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 40 (2S,4R)-4-[(6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл)аміно]-2-піролідинметанолу;
 N-[(3R,5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-6-(7-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинаміну;
 N-[(3R,5S)-5-[(1-метилетокси)метил]-3-піролідиніл]-6-(7-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинаміну;
 N-[(3R,5S)-5-(етоксиметил)-3-піролідиніл]-6-(7-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинаміну;
 45 6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,5S)-5-[(1-метилетокси)метил]-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 N-[(3R,5S)-5-(етоксиметил)-3-піролідиніл]-6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинаміну;
 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 (2S,4R)-4-[(6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл)аміно]-2-піролідинметанолу;
 50 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-5-метил-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
 N-[(3R)-4,4-дифтор-3-піперидиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
 N-[(3S)-4,4-дифтор-3-піперидиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3S,5S)-5-метокси-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 55 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3S,4S)-4-метокси-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,4R)-4-метокси-3-піперидиніл]-2-піразинаміну гідрохлориду;
 3-[6-[(2R,3R)-2-метил-3-піперидиніл]аміно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрилу;
 3-[6-[(3R,4R)-4-циклопропіл-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу;
 60 3-[6-[(3R,4R)-4-циклопропіл-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-

- карбонітрилу;
 (2S,3S)-N-[6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]-2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-3-аміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 5 3-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-5-[(3R)-3-піролідиніламіно]-2-піразинкарбонітрилу;
 N-(3S)-3-піролідиніл-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинаміну;
 2-[[3-[6-[(3R)-3-піролідиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]етанолу;
 (2S)-2-[[3-[6-[(3R)-3-піролідиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]-1-пропанолу;
 (2S)-2-[[3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]-1-пропанолу;
 10 (2S)-1-[[3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]-2-пропанолу;
 (2R)-2-[[3-[6-[(3R)-3-піролідиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]-1-пропанолу;
 2-[[3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]етанолу;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-5-метил-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]аміно]-1-
 15 піперидинкарбонової кислоти;
 1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-(6-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]аміно]-1-
 піперидинкарбонової кислоти;
 1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-[7-(амінокарбоніл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-
 піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;
 20 фенілметилового ефіру (3R,4R)-4-етокси-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-
 піперидинкарбонової кислоти;
 1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-
 піперидинкарбонової кислоти;
 1,1-диметилетилового ефіру (3S)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-
 25 піперидинкарбонової кислоти;
 1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-
 піролідинкарбонової кислоти;
 1,1-диметилетилового ефіру (3R,4R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-4-метил-
 1-піролідинкарбонової кислоти;
 30 1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-
 піразиніл]аміно]-1-піролідинкарбонової кислоти;
 1,1-диметилетилового ефіру (3R,4R)-3-[[6-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-
 2-піразиніл]аміно]-4-метил-1-піролідинкарбонової кислоти;
 1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метил-2-піразиніл]аміно]-1-
 35 піперидинкарбонової кислоти;
 1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[5-ціано-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-
 піперидинкарбонової кислоти;
 метилового ефіру 3-[6-[[3-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-3-піперидиніл]аміно]-2-
 піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти;
 40 1,1-диметилетилового ефіру (2S,4R)-2-(дифторметил)-4-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-
 піразиніл]аміно]-1-піролідинкарбонової кислоти;
 фенілметилового ефіру (3R,4S)-4-фтор-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-
 піперидинкарбонової кислоти;
 фенілметилового ефіру (3R,4R)-4-фтор-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-
 45 піперидинкарбонової кислоти;
 фенілметилового ефіру (3R,4R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-4-метокси-1-
 піперидинкарбонової кислоти;
 фенілметилового ефіру (2S,5R)-5-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-2-метил-1-
 піперидинкарбонової кислоти;
 50 фенілметилового ефіру (2R,5R)-5-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-2-метил-1-
 піперидинкарбонової кислоти;
 1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-[7-[2-(1-метилетоксі)етоксі]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-
 піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;
 1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метокси-2-піразиніл]аміно]-1-
 55 піперидинкарбонової кислоти;
 бензил-4,4-дифтор-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піразин-2-іл]аміно}піперидин-1-карбоксилату
 і
 бензил(3S,4S)-4-етоксі-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піразин-2-іл]аміно}піперидин-1-
 карбоксилату.
 60 2. Сполука за п. 1, в якій R₁, R₂ і R₄ є однаковими або різними і кожний означає атом водню,

атом галогену або гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу.

3. Сполука за п. 1 або 2, в якій R₃ означає атом водню, атом галогену або гідроксигрупу, ціано, лінійний або розгалужений C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, феніл, 5-6-членний гетероарил, C(O)OR'-групу або -C(O)NR''R'''-групу, де циклоалкільна, фенільна і гетероарильна групи є

5 незаміщеними або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, що вибрані з атомів галогену або лінійного або розгалуженого C₁-C₂-алкілу, гідроксигрупи, ціаногрупи або C₁-C₂-алкоксигрупи, де R', R'' і R''' є однаковими або різними і кожний означає атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₂-алкільну групу.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій R₅ означає атом водню, атом галогену або гідроксигрупу, лінійний або розгалужений C₁-C₄-алкіл або -(C₁-C₄-алкіл)-(C₃-C₆-циклоалкіл), або R₅ разом з R₈ і атомом азоту, з яким зв'язаний R₅, утворюють 5-7-членну насичену гетероциклільну групу, що містить, як гетероатоми, один або два атоми азоту, і де гетероциклільне кільце є незаміщеним або заміщеним за допомогою -C(O)-(CH₂)_n-R', -C(O)-(CH₂)_n-NR'R''' або 5- або 6-членної гетероарильної групи, в якій n означає 0 або 1, R' означає

15 атом водню або лінійний або розгалужений C₁-C₄-алкіл, або ціаногрупу, і R'' і R''' є однаковими або різними і кожний означає атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу.

5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій R₆ і R₇ є однаковими або різними і кожний означає атом водню, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу або -(C₁-C₂-алкіл)-O-(C₁-C₂-алкільну) групу.

6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій R₉ означає атом водню, атом галогену або гідроксигрупу, лінійний або розгалужений C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкіл, 5-6-членний гетероцикліл або 5-6-членну гетероарильну групу, де гетероциклільні і гетероарильні групи є незаміщеними або заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, що вибрані з атомів галогену або лінійного або розгалуженого C₁-C₄-алкілу, карбоксилу або C₁-C₄-алкоксигрупи, або у випадку, якщо містяться дві сусідні групи -CR₉, то ці дві сусідні групи -CR₉ і атоми вуглецю, з яким вони зв'язані, необов'язково утворюють бензольне кільце, яке є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з атома галогену або лінійного або розгалуженого C₁-C₂-алкілу, або C₁-C₂-алкоксигрупи, або R₉ означає -Het-R', Y'-R''' або -C(O)-Het-R'-групу.

7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій R₈ разом з R₅ і атомом азоту, з яким зв'язаний R₅, утворюють гетероциклільну групу, як визначено у п. 4; або R₈ означає лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₁₀-циклоалкільну групу, C₆-C₁₀-арильну групу, 5-10-членну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O і S, 5-10-членну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O і S, 5-7-членне гетероциклільне кільце, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту, де кільце є заміщеним однією або двома оксогрупами, або R₈ означає -L-Het-R''', -L-A, -A-A', -A-L-C(O)NR'R'', -A-L-CN, -A-C(O)-Het'-L-CN, -A-C(O)-NR'R'', -A-C(O)₂-A', -A-C(O)-R''', -A-C(O)₂-L-A'', -A-C(O)₂-L-R''', -A-C(O)₂-L-CN, -A-C(O)-A'-A'', -A-C(O)-L-R', -A-C(O)-L-CN, -A-Het-L-CN, -A-C(O)-L-Het-A', -A-C(O)-L-Het-L-A', -A-C(O)-L-Het-L-R''', A-C(O)-L-Het-C(O)-A', або -A-C(O)₂-L-Het-R'-групу, в якій z означає 1 або 2, R' і R'' є однаковими або різними і кожний означає атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, де алкільна група є незаміщеною або заміщеною C₁-C₆-алкоксигрупою або 5- або 6-членною гетероциклільною групою, C₁-C₄-галогеналкільну групу або C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, і R''' означає лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу або C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, де гетероциклільні й гетероарильні групи необов'язково сконденсовані з фенільною групою, і в якій циклоалкільна, гетероциклільна, арильна і гетероарильна групи є незаміщеними або заміщеними одним або більшою кількістю замісників, вибраних з атома галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, лінійної або розгалуженої C₁-C₄-алкільної групи, де алкільна група є незаміщеною або заміщеною ціаногрупою або C₁-C₄ алкоксигрупою.

8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій:

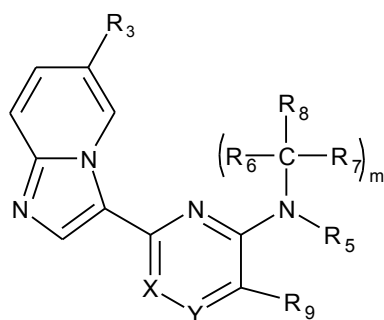
50 (a) L означає лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкіленову групу, яка є незаміщеною або заміщена однією або двома гідроксильними групами; і/або

(b) Het означає O або NR і Het' означає NR, в якій R означає атом водню або нерозгалужену або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу; і/або

(c) Y означає SO₂-групу; і/або

55 (d) A, A', A'' і A''' є однаковими або різними і кожний означає C₃-C₆-циклоалкіл, 5-6-членний гетероциклільну, хроманільну, фенільну, 5-9-членну гетероарильну групу, циклоалкільні, гетероциклільні, фенільні і гетероарильні групи є незаміщеними або заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з атомів галогену або гідроксигрупи, ціаногрупи, лінійної або розгалуженої C₁-C₂-алкільної, C₁-C₂-галоалкільної, C₁-C₂-гідроксіалкільної або C₁-C₂-алкоксигрупи.

9. Сполука формули (I')



формула (I')

в якій X означає атом азоту і Y означає -CR₉-групу, або Y означає атом азоту і X означає CR₉-групу;

R₃ означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, -C(O)OR'-групу, C₃-C₄-циклоалкільну групу, піридинову групу, піразольну групу або фенільну групу, де фенільна група є незаміщеною або заміщеною атомом галогену, в якій R' означає атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу;

R₅ означає атом водню, метильну групу, етильну групу, -(CH₂)-циклопропільну групу; або R₅ разом з R₈ і атомом азоту, з яким зв'язаний R₅, утворюють:

1,4-діазепан-1-ильну групу, де 1,4-діазепан-1-ильна група є незаміщеною або заміщеною -C(O)CH₂CN-групою, або

піролідинільну групу, де піролідинільна група є незаміщеною або заміщеною піридинільною групою або -C(O)N(CH₂CH₃)₂-групою;

R₆ і R₇, кожний незалежно, представляють атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₃-алкільну групу, незаміщену або заміщену C₁-C₂-алкоксигрупою;

R₈ разом з R₅ і атомом азоту, з яким зв'язаний R₅, утворюють зазначену 1,4-діазепан-1-ильну групу або піролідинільну групу; або R₈ означає атом водню, лінійну або розгалужену C₁-C₅-алкільну групу, -(C₁-C₅-алкіл)-(C₁-C₂-алкокси)групу, циклогексильну групу, адамантільну групу, фенільну групу, піридинільну групу, 5,6,7,8-тетрагідрохінолінільну групу, тетрагідропіранільну групу або хроманільну групу, де циклогексильні, адамантільні, фенільні, піридинільні, тетрагідрохінолінільні, тетрагідропіранільні і хроманільні групи є незаміщеними або заміщені одним або більшою кількістю замісників, вибраних з атома галогену, гідроксигрупи, -CH₂CN-групи, лінійної або розгалуженої C₁-C₃-алкільної групи або C₁-C₄-галогеналкільної групи; або R₈

означає піперидинільну групу, піперазинільну групу, піролідинільну групу або піролідин-2-онову групу, де піперидинільні, піперазинільні, піролідинільні і піролідин-2-онові групи є незаміщеними або заміщені одним або більшою кількістю замісників, вибраних з лінійної або розгалуженої C₁-C₃-алкільної групи, фенільної групи, піридинільної групи, триазолільної групи, тіазолільної групи, -S(O)₂-(CH₂)_nR₁₀-групи, -C(O)-(CH₂)_nOR₁₀-групи, -C(O)-(CH₂)_nR₁₀-групи, -C(O)-(CH₂)_n-N(R₁₀)-(CH₂)_nR₁₁-групи, -(C₁-C₄алкіл)-CN-групи або -(C₁-C₄алкіл)-C(O)NR₁₀R₁₁, в якій n означає 0 або 1, і в якій фенільна, піридинільна, триазолільна і тіазолільна групи є незаміщеними або заміщеними одним або більшою кількістю замісників, вибраних з атома галогену, гідроксигрупи, ціаногрупи, лінійної або розгалуженої C₁-C₃-алкільної групи або C₁-C₄-галогеналкільної групи, і в якій R₁₁

означає атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, і R₁₀ означає атом водню; ціаногрупу; лінійну або розгалужену C₁-C₅-алкільну групу; C₁-C₄-галогеналкільну групу; C₁-C₅-гідроксіалкільну групу; -(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₂алкокси)групу; C₃-C₆-циклоалкільну групу, де циклоалкільна група є незаміщеною або заміщеною одним або більшою кількістю замісників, вибраних з атома галогену, гідроксигрупи, ціаногрупи, лінійної або розгалуженої C₁-C₃-алкільної

групи, C₁-C₃-галогеналкільної групи, -(C₁-C₄алкіл)-CN-групи або фенільної групи; піридинільної групи, де піридинільна група є незаміщеною або заміщеною одним або більшою кількістю замісників, вибраних з атома галогену або ціаногрупи; фенільної групи, де фенільна група є незаміщеною або заміщеною одним або більшою кількістю замісників, вибраних з атома галогену, ціаногрупи, лінійної або розгалуженої C₁-C₃-алкільної групи або C₁-C₄-гідроксіалкільної

групи; піролідинільної групи, де піролідинільна група є незаміщеною або заміщеною одним або більшою кількістю замісників, вибраних з атома галогену або ціаногрупи; піримідинільної групи, де піримідинільна група є незаміщеною або заміщеною одним або більшою кількістю замісників, вибраних з атома галогену, гідроксигрупи або лінійної або розгалуженої C₁-C₃-алкільної групи; тіазолільної групи, де тіазолільна група є незаміщеною або заміщеною одним або більшою

- кількістю замісників, вибраних з атома галогену, ціаногрупи або лінійної або розгалуженої C_1 - C_3 -алкільної групи; імідазолільну групу, $-(C_1-C_5\text{алкіл})$ -(фенільну) групу, в якій фенільна група $-(C_1-C_5\text{-алкіл})$ -(фенольної) групи є незаміщеною або заміщеною одним або більшою кількістю замісників, вибраних з атома галогену або C_1 - C_2 -алкоксигрупи; $-(C_1-C_5\text{-гідроксіалкіл})$ -(фенольної) групи, де фенільна група $-(C_1-C_5\text{-гідроксіалкіл})$ -(фенольної) групи є незаміщеною або заміщеною одним або більшою кількістю замісників, вибраних з атома галогену або C_1 - C_2 -алкоксигрупи; 1-тіа-2,3-діазолільної групи, де 1-тіа-2,3-діазолільна група є незаміщеною або заміщеною одним або більшою кількістю лінійних або розгалужених C_1 - C_3 -алкільних груп; бензімідазолільну групу, де бензімідазолільна група є незаміщеною або заміщеною одним або більшою кількістю лінійних або розгалужених C_1 - C_3 -алкільних груп; хроманільну групу; 2,2-диметил-1,3-діоксоланову групу; імідазолільну групу; індолільну групу; тетрагідропіранільну групу; тетразолільну групу; триазолільну групу; піразолільну групу, бензоїльну групу або піримідин-2,4(1H,3H)-діонову групу;
- R_9 означає атом водню; атом галогену; ціаногрупу; C_1 - C_4 галогеналкільну групу; лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу; C_3 - C_4 -циклоалкільну групу; піридинільну групу, де піридинільна група є незаміщеною або заміщеною одним або більшою кількістю замісників, вибраних з гідроксигрупи або C_1 - C_3 -алкоксигрупи; триазолільну групу; тетразолільну групу, де тетразолільна група є незаміщеною або заміщеною одним або більшою кількістю лінійних або розгалужених C_1 - C_3 -алкільних груп; піролідинільну групу, де піролідинільна група є незаміщеною або заміщеною однією або більшою кількістю $-C(O)OR'_{13}$ -груп; піперазинільну групу, піперазинільна група є незаміщеною або заміщеною одним або більшою кількістю замісників, вибраних з лінійної або розгалуженої C_1 - C_3 -алкільної групи або $-S(O)_2R''_{13}$ -групи; морфолінільну групу; $-S(O)_2R_{13}$ -групу; $-OR_{13}$ -групу; $-C(O)OR_{13}$ -групу; $-NR_{13}R_{14}$ -групу або $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{13}R_{14}$ -групу; або, якщо Y означає групу R_9 , то дві сусідні групи R_9 , разом з атомами вуглецю, з яким вони зв'язані, можуть утворювати бензольне кільце; де n означає 0 або 1, і кожний R_{13} і R_{14} незалежно означає атом водню, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу, $-(C_1-C_3\text{-алкіл})$ -(C_1 - C_2 -алокси)групу, $-(C_1-C_3\text{-алкіл})$ -(піролідинільну) групу або $-(C_1-C_3\text{-алкіл})$ -(морфолінільну) групу; R'_{13} означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу; і R''_{13} означає лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу; за виключенням
- 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну гідрохлориду;
6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(3S)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
6-(6-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
- 35 N-(4,4-дифтор-3-піперидиніл)-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну гідрохлориду;
6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,4R)-4-метил-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
N-(3R)-3-піролідиніл-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинаміну;
 α, α -диметил-3-[6-[(3R,4R)-4-метил-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-6-метанолу;
- 40 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метил-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
(2R,3R)-N-[6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]-2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-3-аміну;
3-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-5-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразинкарбонітрилформіату;
3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрилу;
- 45 N-[(3R,5S)-5-(дифторметил)-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
N-[(3S,4R)-4-фтор-3-піперидиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
N-[(3S,4S)-4-фтор-3-піперидиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3S,4S)-4-метокси-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,6S)-6-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамінуформіату;
- 50 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,6R)-6-метил-3-піперидиніл]-2-піразинамінуформіату;
6-[7-[2-(1-метилетоксі)етоксі]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
N-[(3S,4S)-4-етоксіпіперидин-3-іл]-6-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піразин-2-амін;
6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метокси-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинамін-2,2,2-трифторацетату;
6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
- 55 6-(7-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
N-(3R)-3-піперидиніл-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинаміну;
N-(3R)-3-піперидиніл-6-[7-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинаміну;
6-(7-етилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
6-[6-(1-метилетил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
- 60 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;

- N-[(3R,4R)-4-фтор-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-N-(3S)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-(6-метилімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-(7-метилімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 5 6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 N-(3R)-3-піролідиніл-6-[7-(трифторметил)імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-N-(3-метил-3-піперидиніл)-2-піразинаміну;
 6-(6-метоксіімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-(7-етилімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 10 6-[6-(1-метилетил)імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл]-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-(5-метилімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-[(3S,4S)-4-фтор-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 N-[(3R,5S)-5-(фторметил)-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-2-піразинаміну;
 N-[(3R,5S)-5-(фторметил)-3-піролідиніл]-6-[7-(трифторметил)імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл]-2-
 15 піразинаміну;
 3-{6-[(3R)-піперидин-3-іламіно]піразин-2-іл}імідазо[1,2а]пиридин-7-карбоксамід;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-[(3R,6R)-6-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 N-[(3R,5S)-5-(дифторметил)-3-піролідиніл]-6-[7-(трифторметил)імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл]-2-
 20 піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-[(3S,4R)-4-фтор-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-[(3S,4S)-4-фтор-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-[(3R,6S)-6-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 25 6-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-[(2R,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-[(2S,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-N-(3-метилпіролідин-3-іл)піразин-2-амін;
 6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-N-[(2S,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-[(2R,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 30 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-[(2S,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-N-[(2R,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 N-(3R)-3-піперидиніл-6-[7-(2,2,2-трифтор-1-метилетоксі)імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл]-2-
 піразинаміну;
 6-[7-[1-(метоксиметил)пропоксі]імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл]-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
 35 (1S,4R,6R)-N-(6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-2-піразиніл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-6-аміну;
 (1S,4R,6R)-N-[6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-2-піразиніл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-6-
 аміну;
 (1S,4R,6R)-N-[6-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-2-піразиніл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-6-аміну;
 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-[(3R,4R)-4-метил-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 40 N-[(3R,4R)-4-(фторметил)-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-N-[(2S,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-N-[(2R,3S)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 N-(3R)-3-піролідиніл-6-[7-(2,2,2-трифтор-1-метилетоксі)імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл]-2-
 піразинаміну;
 45 3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]пиридин-7-олу;
 6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-N-[(2R,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-N-[(2S,3S)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-[(3S,4S)-4-метил-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-N-[(3R,5R)-5-метил-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 50 6-[7-(3,3-диметилбутоксі)імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл]-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
 3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]пиридин-6-метанолу;
 6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-[(3R,4R)-4-феніл-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 6-(2-метилімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
 6-[7-[(3-метил-3-оксетаніл)метоксі]імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл]-N-(3R)-3-піролідиніл-2-
 55 піразинаміну;
 6-[7-[(3-метил-3-оксетаніл)метоксі]імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл]-N-(3R)-3-піперидиніл-2-
 піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-N-[(3R,5R)-5-метокси-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-N-[(3R,5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 60 6-імідазо[1,2-а]пиридин-3-іл-N-[(3R,5S)-5-[(1-метилетокси)метил]-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;

- N-(6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-6-аміну;
 3-[6-[(1S,4R,6R)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-6-иламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрилу;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2R,3S)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 5 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2R,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2S,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 3-[6-[(3R)-3-піролідиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрилу;
 3-[6-[(3R,4R)-4-метил-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрилу;
 3-[6-[(3R,5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрилу;
 10 3-[6-[(3R,5R)-5-метил-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрилу;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3S,4R)-4-метокси-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 3-[6-[(3R,4R)-4-метил-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбоксаміду;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,5S)-5-(пропоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 15 N-[(3R,5S)-5-(етоксиметил)-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,4R)-4-(1-метилетил)-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3S,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 N-[(3R,4R)-4-етил-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
 N-[(3R,4R)-4-циклопропіл-3-піролідиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
 20 (3R,5R)-5-[(6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл)аміно]-3-піперидинолу;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,4R)-4-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,4R)-4-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-(8-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
 6-[7-(1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-[(3R,4R)-4-метил-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 25 N-[(3R,4R)-4-циклопентил-3-піролідиніл]-6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинаміну;
 N-[(3R,4R)-4-циклопропіл-3-піролідиніл]-6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метокси-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-[7-[2-(1-метилетоксі)етоксі]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 30 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метил-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2S,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(2R,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 N-[(2S,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинаміну;
 N-[(2R,3R)-2-метил-3-піперидиніл]-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинаміну;
 35 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,4R)-4-метил-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(4,4-дифтор-3-піперидиніл)-2-піразинаміну;
 N-(4,4-дифтор-3-піперидиніл)-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинаміну;
 α,α-диметил-3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-6-метанолу;
 3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-6-аміну;
 40 6-(7-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
 6-(7-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 (2S,4R)-4-[(6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл)аміно]-2-піролідинметанолу;
 N-[(3R,5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-6-(7-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинаміну;
 N-[(3R,5S)-5-[(1-метилетокси)метил]-3-піролідиніл]-6-(7-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинаміну;
 45 N-[(3R,5S)-5-(етоксиметил)-3-піролідиніл]-6-(7-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинаміну;
 6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,5S)-5-[(1-метилетокси)метил]-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 N-[(3R,5S)-5-(етоксиметил)-3-піролідиніл]-6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразинаміну;
 50 6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 (2S,4R)-4-[(6-(7-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл)аміно]-2-піролідинметанолу;
 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-5-метил-N-(3R)-3-піперидиніл-2-піразинаміну;
 N-[(3R)-4,4-дифтор-3-піперидиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
 55 N-[(3S)-4,4-дифтор-3-піперидиніл]-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3S,5S)-5-метокси-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3S,4S)-4-метокси-3-піперидиніл]-2-піразинаміну;
 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-N-[(3R,4R)-4-метокси-3-піперидиніл]-2-піразинаміну гідрохлориду;
 3-[6-[(2R,3R)-2-метил-3-піперидиніл]аміно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрилу;
 60 3-[6-[(3R,4R)-4-циклопропіл-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-6-

- карбонітрилу;
3-[6-[[[(3R,4R)-4-циклопропіл-3-піролідиніл]аміно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрилу;
(2S,3S)-N-[6-(7-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]-2-метил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-3-аміну;
5 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R,5S)-5-(метоксиметил)-3-піролідиніл]-2-піразинаміну;
3-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-5-[(3R)-3-піролідиніламіно]-2-піразинкарбонітрилу;
N-(3S)-3-піролідиніл-6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразинаміну;
2-[[3-[6-[(3R)-3-піролідиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]етанолу;
10 (2S)-2-[[3-[6-[(3R)-3-піролідиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]-1-пропанолу;
(2S)-2-[[3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]-1-пропанолу;
(2S)-1-[[3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]-2-пропанолу;
(2R)-2-[[3-[6-[(3R)-3-піролідиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]-1-пропанолу;
2-[[3-[6-[(3R)-3-піперидиніламіно]-2-піразиніл]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]окси]етанолу;
15 6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-5-метил-N-(3R)-3-піролідиніл-2-піразинаміну;
1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;
1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-(6-метоксіімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;
20 1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-[7-(амінокарбоніл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;
фенілметилового ефіру (3R,4R)-4-етоксі-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;
1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;
25 1,1-диметилетилового ефіру (3S)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;
1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-піролідинкарбонової кислоти;
30 1,1-диметилетилового ефіру (3R,4R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-4-метил-1-піролідинкарбонової кислоти;
1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразиніл]аміно]-1-піролідинкарбонової кислоти;
1,1-диметилетилового ефіру (3R,4R)-3-[[6-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразиніл]аміно]-4-метил-1-піролідинкарбонової кислоти;
35 1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метил-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;
1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[5-ціано-6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;
40 метилового ефіру 3-[6-[[[(3R)-1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-3-піперидиніл]аміно]-2-піразиніл]-імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти;
1,1-диметилетилового ефіру (2S,4R)-2-(дифторметил)-4-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-піролідинкарбонової кислоти;
фенілметилового ефіру (3R,4S)-4-фтор-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;
45 фенілметилового ефіру (3R,4R)-4-фтор-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;
фенілметилового ефіру (3R,4R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-4-метокси-1-піперидинкарбонової кислоти;
50 фенілметилового ефіру (2S,5R)-5-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-2-метил-1-піперидинкарбонової кислоти;
фенілметилового ефіру (2R,5R)-5-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-2-піразиніл]аміно]-2-метил-1-піперидинкарбонової кислоти;
1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-[7-[2-(1-метилетоксі)етоксі]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;
55 1,1-диметилетилового ефіру (3R)-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-3-метокси-2-піразиніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти;
бензил-4,4-дифтор-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піразин-2-іл]аміно}піперидин-1-карбоксилат і
бензил(3S,4S)-4-етоксі-3-[[6-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піразин-2-іл]аміно}піперидин-1-карбоксилат.
60

10. Сполука за п. 1, яка вибрана з наступних:

- 3-(4-((1S)-1-фенілетил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((1R)-1-фенілетил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-[4-(бензиламіно)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 5 3-(4-((1S)-2-метокси-1-метилетил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[(циклогексилметил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[(2-метоксіетил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[(1-адамантилметил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 10 3-{5-бром-4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]-5-піперазин-1-іл}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-[4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]-5-(2-метоксипіридин-4-іл)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 15 3-[4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]-5-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]-5-піридин-3-іл}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[(3-фторбензил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[(4-фторбензил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 20 3-{4-[(2-метилбензил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 трет-бутил-2-((2-(6-ціаноімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)метилпіперидин-1-карбоксилат;
 3-(4-((1-ацетилпіперидин-2-іл)метил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-[4-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 25 3-(4-(8-фторхроман-4-іламіно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-[4-(циклогексиламіно)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[(транс-4-гідроксициклогексил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[(5-гідроксі-2-адамантил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[(5-гідроксі-2-адамантил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 30 2-{4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]хіназолін-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[бензил(метил)аміно]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((1S)-1-фенілетил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонова кислота;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-((1S)-1-фенілетил)піримідин-4-амін;
 транс-4-{[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}циклогексанол;
 35 3-(4-((25,75)-5-гідроксі-2-адамантил)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 N-(2,2-диметилпропіл)-2-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-амін;
 N-(2,2-диметилпропіл)-2-імідазо[1,2-а]піридин-3-іл-6-піридин-3-іл)піримідин-4-амін,
 3-(6-((1S)-1-фенілетил)аміно)піразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{6-[(циклогексилметил)аміно]піразин-2-іл}імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 40 6-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-((1S)-1-фенілетил)піразин-2-амін;
 6-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-((1S)-1-фенілетил)піразин-2-амін;
 (5)-6-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-фенілетил)піразин-2-амін;
 6-(6-циклопропілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-((1S)-1-фенілетил)піразин-2-амін;
 N-((1S)-1-фенілетил)-6-(6-піридин-3-ілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піразин-2-амін;
 45 N-((1S)-1-фенілетил)-6-(6-піридин-4-ілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піразин-2-амін;
 N-((1S)-1-фенілетил)-6-[6-(1H-піразол-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]піразин-2-амін;
 N-((1S)-1-фенілетил)-6-(6-фенілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піразин-2-амін;
 6-[6-(4-фторфеніл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-N-((1S)-1-фенілетил)піразин-2-амін;
 3-(4-((3R)-1-(етилсульфоніл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 50 3-(4-((3R)-1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-(ціаноацетил)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 55 3-(4-((3R)-1-пропіонілпіперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-[4-((3R)-1-[(1-ціаноциклопропіл)карбоніл]піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл]імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-(метоксіацетил)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 60 3-(4-((3R)-1-(3-гідрокси-3-метилбутаноїл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-

- а)піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-(3,3-диметилбутаноїл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-(1H-імідазол-4-ілацетил)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-[4-((3R)-1-[(5-ціанопіридин-2-іл)карбоніл]піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 (3R)-3-[[2-(6-ціаноімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]-N,N-диметилпіперидин-1-карбоксамід;
 3-{4-[(3R)-1-[(25,45)-2-ціано-4-фторпіролідин-1-іл]карбоніл]піперидин-3-іл)аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-(5-ціанопіридин-2-іл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((3R)-1-(4-ціано-2-фторфеніл)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[(3R)-1-(ціаноацетил)піперидин-3-іл](метил)аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-(4-((3S)-1-(ціаноацетил)піперидин-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 цис-3-(4-{[1-(ціаноацетил)-4-метилпіперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 цис-3-(4-{[1-(етилсульфоніл)-4-метилпіперидин-3-іл]аміно}піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-{4-[[1-(етилсульфоніл)-4-метилпіперидин-3-іл](метил)аміно]піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрил;
 3-((3R)-3-[[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоніл)циклопропанкарбонітрил;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(1H-піразол-4-ілкарбоніл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін;
 (3R)-N-(ціанометил)-3-[[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]-N-метилпіперидин-1-карбоксамід;
 2-((3R)-3-[[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-іл)-2-метилпропанамід;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-метил-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін;
 (R)-3-(3-((2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)(метил)аміно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 (R)-1-(3-((2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)(метил)аміно)піперидин-1-карбоніл)циклопропанкарбонітрил;
 3-((3R)-3-{етил[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 N-етил-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін;
 3-((3R)-3-{(циклопропілметил)[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно}піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 N-(циклопропілметил)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін;
 3-((3R)-3-[[5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл]піримідин-4-амін;
 3-((3R)-3-[[2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метил-N-[(3R)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-

- іл]піримідин-4-амін;
 3-((3R)-3-([2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно)піролідин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 3-{4-[4-(ціаноацетил)-1,4-діазепан-1-іл]піримідин-2-іл}імідазо[1,2-а]пиридин-6-карбонітрил;
 5 3-((3R)-3-([5-хлор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 3-((3R)-3-([2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно)піперидин-1-іл)-2,2-диметилпропаннітрил;
 2-((3R)-3-([2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно)піперидин-1-іл)ацетамід,
 10 (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-(1-(5-фторпиридин-2-іл)етил)піримідин-4-амін;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-(пиридин-2-ілметил)піримідин-4-амін;
 (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)-N-(1-(4-фторфеніл)бутил)піримідин-4-амін;
 (R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)-1-пропілпіролідин-2-он;
 6-фтор-3-(4-(2-(пиридин-2-іл)піролідин-1-іл)піримідин-2-іл)імідазо[1,2-а]пиридин;
 15 (S)-N,N-діетил-1-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбоксамід;
 (R)-N,N-діетил-1-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбоксамід;
 2-((1R,4R)-4-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)циклогексил)ацетонітрил;
 (R)-2-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-ілсульфоніл)ацетонітрил;
 20 (R)-4,4,4-трифтор-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)бутан-1-он;
 ((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)((1R,2R)-2-фенілциклопропіл)метанон;
 (R)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-гідрокси-
 25 3,3-диметилбутан-1-он;
 (R)-2-циклопентил-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етанон;
 (R)-1-(2-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-5-метилпіримідин-2,4(1H,3H)-діон;
 30 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)етанон;
 (R)-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(1-метилциклогексил)метанон;
 (2,2-дифторциклопропіл)((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метанон;
 35 ((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)((1R,2S)-2-гідроксициклопентил)метанон;
 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(1H-піразол-1-іл)етанон;
 40 (R)-циклогексил(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метанон;
 (R)-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-іл)метанон;
 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(4-гідроксиметил)феніл)етанон;
 45 (S)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-фенілбутан-1-он;
 (R)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-фенілбутан-1-он;
 50 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-(4-метоксифеніл)пропан-1-он;
 (R)-(5-фтор-2,6-дигідроксипіримідин-4-іл)(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метанон;
 (R)-2-(3-хлорфеніл)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-гідроксіетанон;
 55 (R)-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(піримідин-5-іл)метанон;
 (R)-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(1-(трифторметил)циклобутил)метанон;
 60 (R)-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]пиридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(1-

- гідроксициклопропіл)метанон;
 (R)-2-(бензилокси)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етанон;
 (R)-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(1H-індол-2-іл)метанон;
 5 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-5-(4-фторфеніл)пентан-1-он;
 (R)-2-(2-хлорфеніл)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-гідроксіетанон;
 10 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(метиламіно)етанон;
 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(2-метоксіетоксі)етанон;
 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(2-метилтіазол-4-іл)етанон;
 15 (R)-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанон;
 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(2-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)етанон;
 20 хроман-3-іл((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метанон;
 (R)-N-(2-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-N-метилбензамід;
 (R)-2-(3-хлорфенокси)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етанон;
 25 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2,2-біс(гідроксиметил)бутан-1-он;
 (R)-1-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-(2H-тетразол-5-іл)етанон;
 30 N-(1-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-3-іл)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-амін;
 (R)-2-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)тіазол-5-карбонітрил;
 (R)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2,3-дигідроксипропан-1-он;
 35 (S)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2,3-дигідроксипропан-1-он;
 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іламіно)піролідин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етил)-5-метилпіримідин-4-амін;
 40 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N4-((5-фторпіридин-2-іл)метил)піримідин-4,5-діамін;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N4-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін-5-іл)піримідин-4,5-діамін;
 (R)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N4-(3-метилбутан-2-іл)піримідин-4,5-діамін;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N4-(1-метоксипропан-2-іл)піримідин-4,5-діамін;
 2-((1R,4R)-4-(5-аміно-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)циклогексил)ацетонітрил;
 45 (1R,4R)-4-(5-аміно-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанол;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-N4-(1-(5-фторпіридин-2-іл)-2-метоксіетил)піримідин-4,5-діамін;
 50 (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонова кислота;
 (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбоксамід;
 (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-((1-(5-фторпіридин-2-іл)етил)(метил)аміно)піримідин-5-карбонова кислота;
 55 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піридин-3-ілметиламіно)піримідин-5-карбонова кислота;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(піридин-3-ілметиламіно)піримідин-5-карбоксамід;
 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-((5-фторпіридин-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбонова кислота;
 60 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-((5-фторпіридин-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбоксамід;

- (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(4-фторфеніл)бутиламіно)піримідин-5-карбонова кислота;
 (S)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-4-(1-(4-фторфеніл)бутиламіно)піримідин-5-карбоксамід;
 4-((1R,4R)-4-(ціанометил)циклогексиламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-
 5 карбонова кислота;
 4-((1R,4R)-4-(ціанометил)циклогексиламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-
 карбоксамід;
 ((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-
 метилпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метанон;
 10 (R)-1-((R)-3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2,3-
 дигідроксипропан-1-он;
 (R)-3-(3-(5-аміно-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-
 оксопропаннітрил;
 (R)-3-(3-(5-циклопропіл-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-
 15 3-оксопропаннітрил;
 (R)-4-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-
 карбонітрил;
 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-(метилсульфоніл)піримідин-4-іламіно)піперидин-
 1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 20 (R)-етил-4-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-
 5-карбоксилат;
 (R)-4-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-
 карбонова кислота;
 (R)-4-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-
 25 карбоксамід;
 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-5-метоксипіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-
 оксопропаннітрил;
 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піримідин-4-
 іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 30 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-
 іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(піперазин-1-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-
 іл)-3-оксопропаннітрил;
 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)піримідин-4-
 іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 35 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-морфолінопіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-
 оксопропаннітрил;
 (R)-3-(3-(6-(диметиламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-
 іл)-3-оксопропаннітрил;
 40 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетиламіно)піримідин-4-
 іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метоксietiламіно)піримідин-4-
 іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 (S)-1-(6-((R)-1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-
 іл)піримідин-4-іл)піролідин-2-карбонова кислота;
 45 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-метоксипіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-
 оксопропаннітрил;
 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)піримідин-4-
 іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 50 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-морфоліноетокси)піримідин-4-
 іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метоксietокси)піримідин-4-іламіно)піперидин-
 1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 (R)-6-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-
 55 карбонітрил;
 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2H-тетразол-5-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-
 1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піримідин-4-
 іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;
 60 (R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піримідин-4-

іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;

(R)-6-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-карбонова кислота;

5 (R)-6-(1-(2-ціаноацетил)піперидин-3-іламіно)-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-карбоксамід;

(R)-3-(3-(6-аміно-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;

(R)-3-(3-(5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-морфолінопіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;

10 (R)-1-((R)-3-(5-фтор-2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-морфолінопіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2,3-дигідроксипропан-1-он;

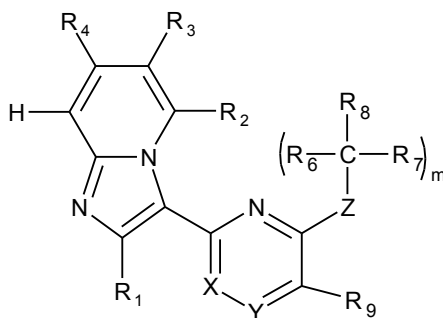
(R)-3-(3-(2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-6-метокси-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;

або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, або N-оксиди, або стереоізомер.

15 11. Сполука, за будь-яким з попередніх пунктів для застосування в лікуванні мієлопроліферативних порушень, лейкозу, лімфолейкозу, солідної пухлини; відторгнення трансплантата кісткового мозку або органа; імунологічно обумовлених захворювань або запальних захворювань.

20 12. Сполука, призначена для застосування за п. 11, де патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальну хворобу кишечника, сухий кератит, увеїт, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, астму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), atopічний дерматит і псоріаз.

13. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, або N-оксид, або стереоізомер, або дейтерована похідна:



25 в якій m, X, Y, Z і R₁-R₉ є такими, як визначено у будь-якому з пп. 1-9;

і в якій, якщо Y означає атом азоту, X означає -CR₉-групу, і R₈ означає 5-6-членну гетероциклічну групу, що містить один атом азоту, де атом азоту не зв'язаний з частиною -Z-(CR₆R₇)_m-, і зазначений атом азоту є заміщеним замісником, відмінним від трет-бутоксикарбонільної групи або бензилоксикарбонільної групи.

30 14. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-10 разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

15. Комбінований продукт, що містить (i) сполуку за будь-яким з пп. 1-10; і (ii) іншу сполуку, вибрану із групи, що включає:

35 а) інгібітори дигідрофолатредуктази, такі як метотрексат або CH-1504,

б) інгібітори DHODH, такі як лефлуномід, терифлуномід,

с) імуномодулятори, такі як глатирамерацетат (копаксон), лахінімод або іміхімод,

д) інгібітори синтезу і репарації ДНК, такі як мітоксантрон або кладрибін,

е) антитіла до альфа-4-інтегрину, такі як наталізумаб (тисабрі),

40 ф) антагоністи альфа-4-інтегрину, такі як R-1295, TBC-4746, CDP-323, ELND-002, фіратеграст або TMC-2003,

г) кортикоїди і глюкокортикоїди, такі як преднізон або метилпреднізолон, флутиказон, мометазон або бета-метазон,

h) ефіри фумарової кислоти, такі як BG-12,

45 i) антитіла до TNF-альфа, такі як інфліксимаб, адаліумаб або цертолізумаб пегол,

j) розчинні рецептори TNF-альфа, такі як етанерцепт,

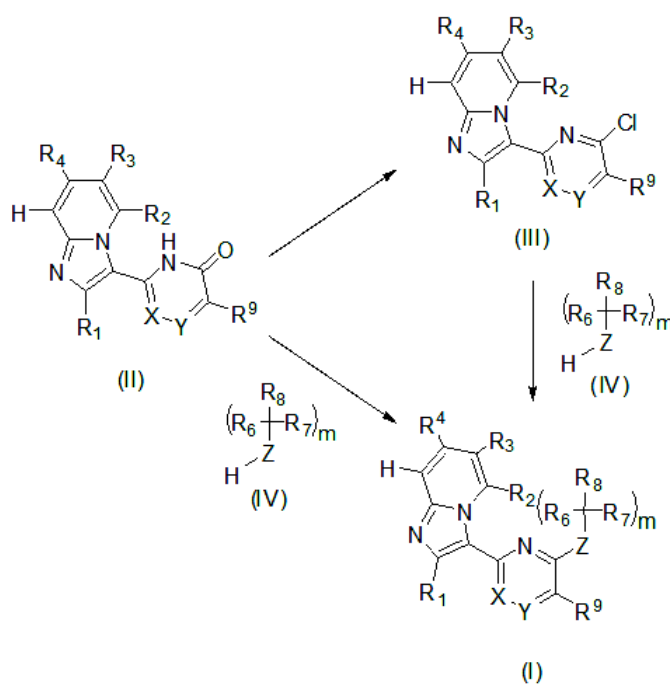
к) моноклональні антитіла до CD20, такі як ритуксимаб, окрелізумаб, офатумумаб або TRU-015,

l) антитіла до CD52, такі як алемтузумаб,

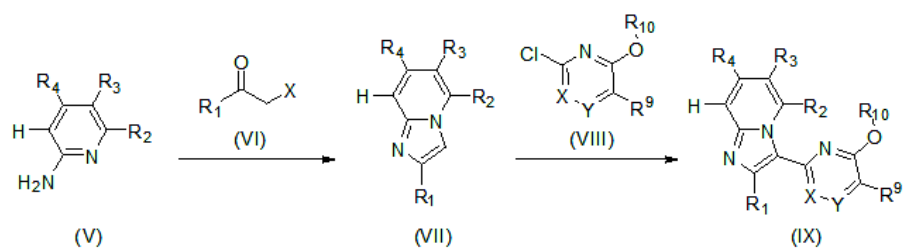
m) антитіла до CD25, такі як даклізумаб,

50 n) антитіла до CD88, такі як екулізумаб або пекселізумаб,

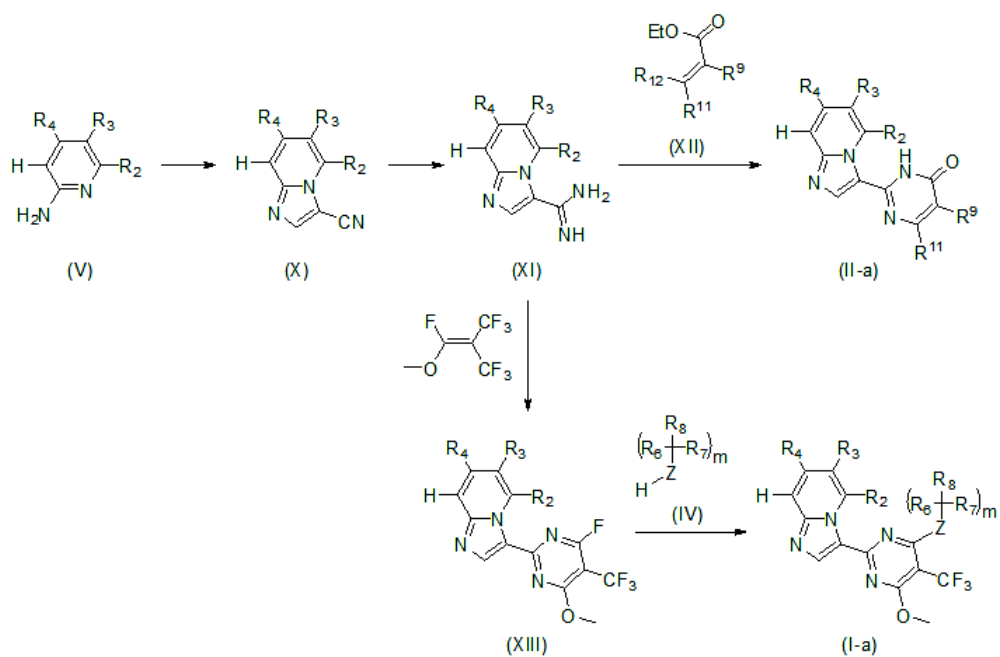
- о) антитіла до IL12R/IL23R, такі як устекінумаб,
 р) інгібітори кальциневрину, такі як циклоспорин А або такролімус,
 q) інгібітори IMPDH, такі як мікофеноляту мофетил,
 г) агоністи канабіноїдного рецептора, такі як сативекс,
 5 s) антагоністи хемокіну CCR1, такі як MLN-3897 або PS-031291,
 t) антагоністи хемокіну CCR2, такі як INCB-8696,
 u) інгібітори активації NF-каппа-В, такі як MLN-0415,
 v) агоністи рецептора S1P, такі як фінголімод, BAF-312 або ACT128800,
 w) інгібітори ліази S1P, такі як LX2931,
 10 x) інгібітори Syc, такі як R-112,
 y) інгібітори PKC, такі як NVP-AEB071,
 z) антагоністи M3, такі як тіотропій або аклідиній,
 aa) бета-адренергічні агоністи тривалої дії, такі як формотерол,
 bb) похідні вітаміну D, такі як кальцитріол (даівонекс),
 15 cc) інгібітори фосфодіестерази IV, такі як рофлуміласт або GRC-4039,
 dd) інгібітори p38, такі як ARRY-797,
 ee) інгібітори MEK, такі як ARRY-142886 або ARRY-438162,
 ff) інгібітори PI3Kδ,
 gg) інтерферони, включаючи інтерферон-бета-1a, такий як авонекс, що випускається фірмою
 20 Biogen Idec, циновекс, що випускається фірмою CinnaGen, і ребіф, що випускається фірмою
 EMD Serono, і інтерферон-бета-1b, такий як бетаферон, що випускається фірмою Schering, і
 бетасерон, що випускається фірмою Berlex, і
 hh) інтерферон альфа, такий як суміферон МР,
 25 призначений для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування
 організму людини або тварини.



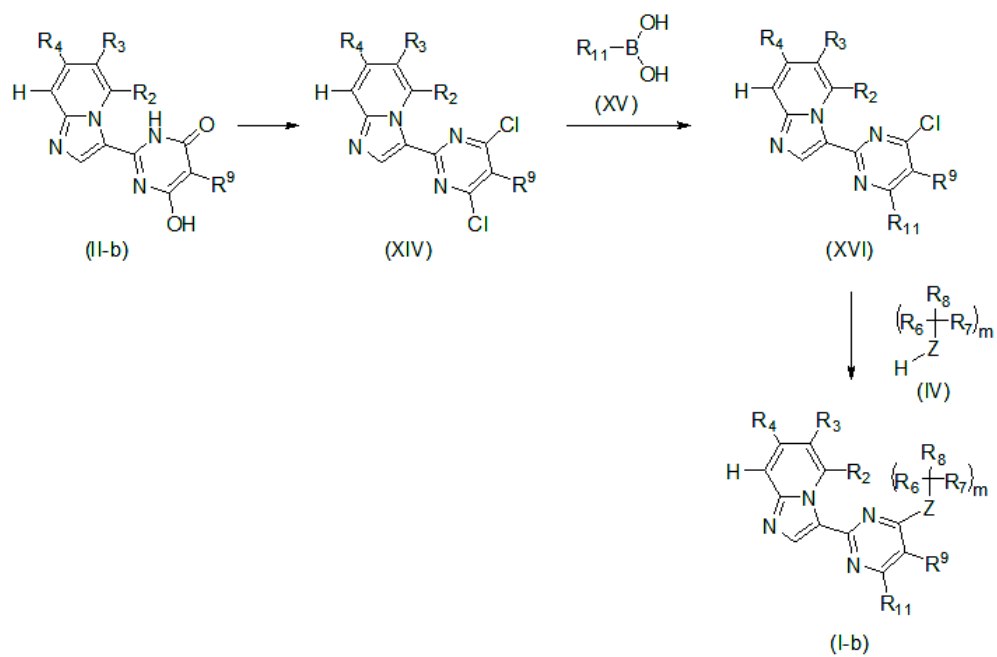
Фіг. 1



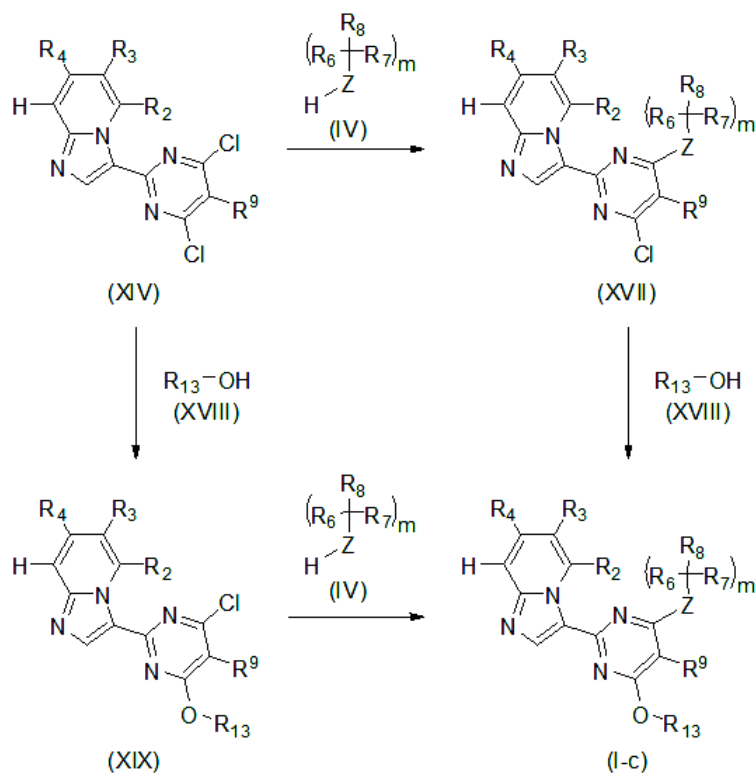
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

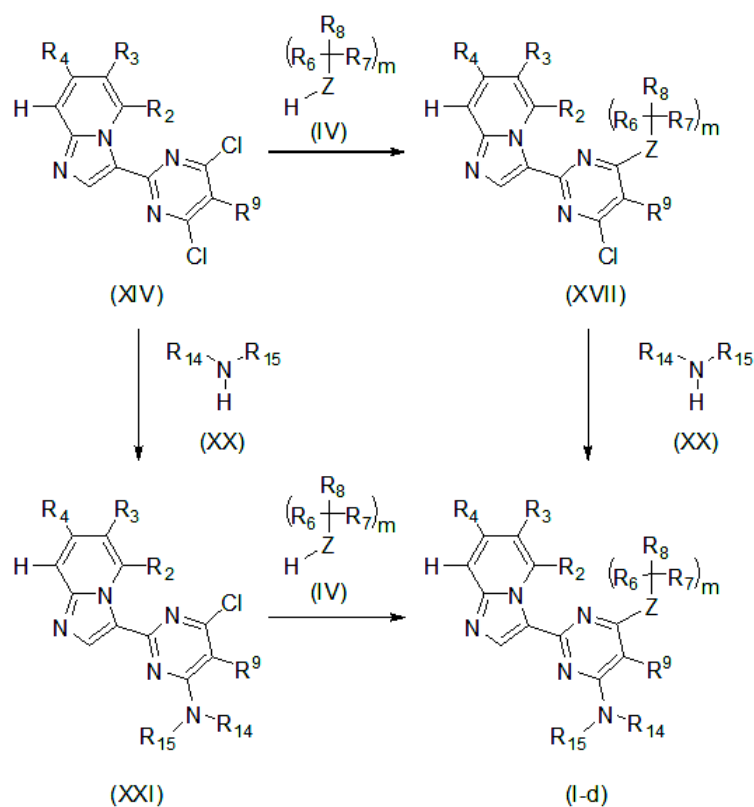


Fig. 6

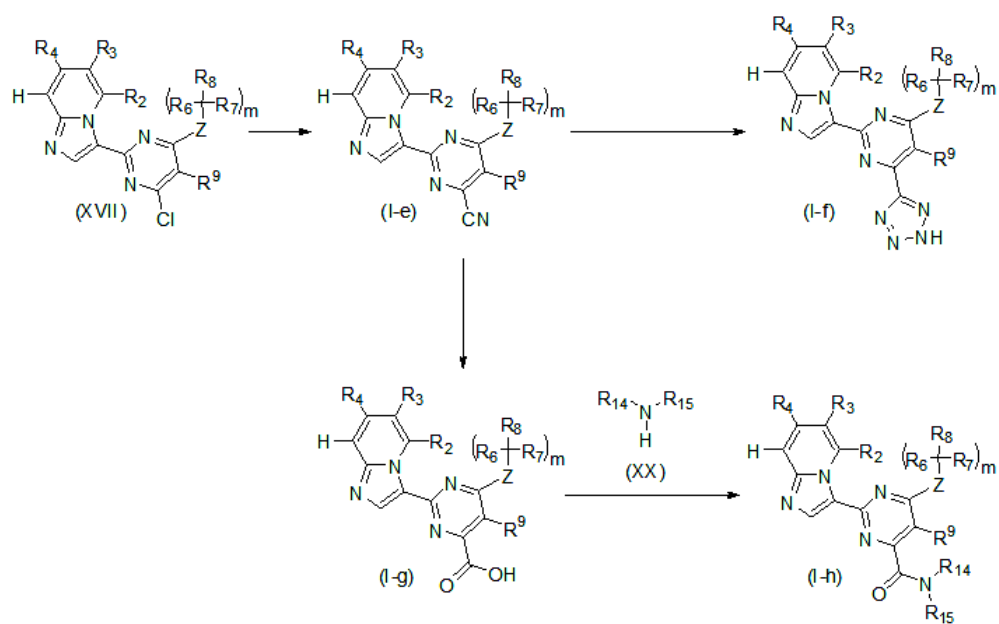
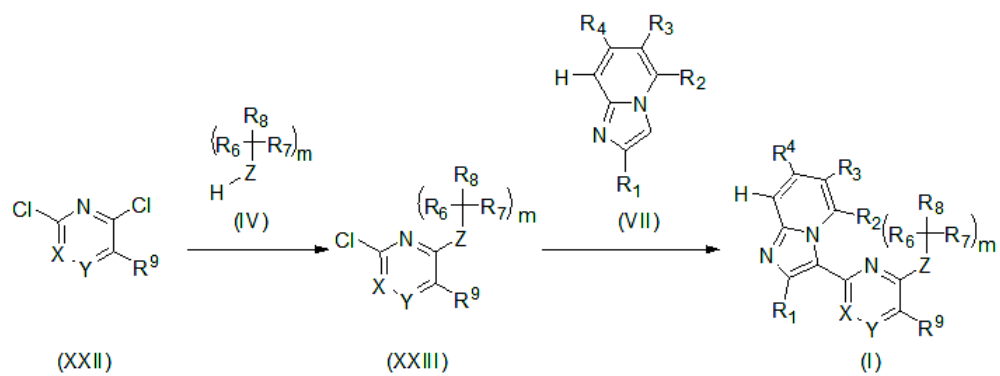


Fig. 7



Фіг. 8

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