

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **047455**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |                                       |               |                               |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 471/04</i> (2006.01)  |
| <b>2024.07.23</b>                     |               | <i>C07D 487/04</i> (2006.01)  |
| (21) Номер заявки                     |               | <i>A61K 31/4188</i> (2006.01) |
| <b>202391861</b>                      |               | <i>A61P 27/00</i> (2006.01)   |
| (22) Дата подачи заявки               |               | <i>A61P 29/00</i> (2006.01)   |
| <b>2021.12.21</b>                     |               | <i>A61P 35/00</i> (2006.01)   |
|                                       |               | <i>A61P 37/00</i> (2006.01)   |

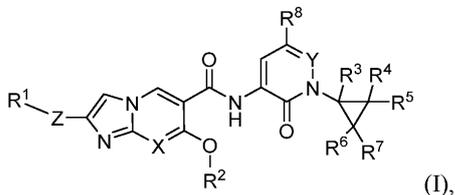
---

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗО[1,2-а]ПИРИДИНИЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ**


---

- |                                                                                                                                                  |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| (31) <b>63/128,964</b>                                                                                                                           | (56) WO-A1-2020150626 |
| (32) <b>2020.12.22</b>                                                                                                                           | WO-A1-2020263980      |
| (33) <b>US</b>                                                                                                                                   | WO-A1-2020263967      |
| (43) <b>2023.12.15</b>                                                                                                                           |                       |
| (86) <b>PCT/US2021/064666</b>                                                                                                                    |                       |
| (87) <b>WO 2022/140425 2022.06.30</b>                                                                                                            |                       |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br><b>БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)</b>                                                                            |                       |
| (72) Изобретатель:<br><b>Петерсон Эмили Анне, Пфаффенбах<br/>Магнус, Гао Фанг, Болдук Филип,<br/>Синь Джили, Эванс Райан (US)</b>                |                       |
| (74) Представитель:<br><b>Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин<br/>Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Угрюмов<br/>В.М., Строкова О.В., Джермакян Р.В.<br/>(RU)</b> |                       |

- (57) Изобретение относится к производным имидазо[1,2-а]пиридинила по формуле (I) или их фармацевтически приемлемым солям



в которых все переменные соответствуют определениям, приведенным в описании, способным модулировать активность IRAK4. В настоящем изобретении также представлены способы их получения, их медицинского применения, в частности их применения для лечения и контроля состояния при заболеваниях или расстройствах, включая воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, рак, сердечно-сосудистое заболевание, заболевание центральной нервной системы, заболевание кожи, офтальмологическое заболевание и патологическое состояние, а также заболевание костей.

**B1****047455****047455 B1**

### Родственные заявки

Данная заявка испрашивает преимущество и приоритет даты подачи в соответствии с 35 U.S.C. §119(e) предварительной заявки на патент США № 63/128964, поданной 22 декабря 2020 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

### Область техники

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

### Уровень техники

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

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

Киназы являются важными терапевтическими мишенями для разработки противовоспалительных лекарственных средств (Cohen, 2009. *Current Opinion in Cell Biology* 21, 1-8), например киназы, которые участвуют в организации адаптивных и врожденных иммунных ответов. Киназные мишени, представляющие особый интерес, являются членами семейства IRAK. Киназы, связанные с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), критически участвуют в регуляции внутриклеточных сигнальных сетей, контролирующих воспаление (Ringwood и Li, 2008. *Cytokine* 42, 1-7). IRAK экспрессируются во многих типах клеток и могут опосредовать сигналы от различных клеточных рецепторов, включая толл-подобные рецепторы (TLR). Считается, что IRAK4 является исходной протеинкиназой, активируемой ниже рецептора интерлейкина-1 (IL-1) и всех толл-подобных рецепторов (TLR), кроме TLR3, и инициирует передачу сигналов во врожденной иммунной системе посредством быстрой активации IRAK1 и более медленной активации IRAK2. IRAK1 был впервые идентифицирован посредством биохимической очистки активности зависимой от IL-1 киназы, которая иммунопреципитирует совместно с рецептором IL-1 типа 1 (Cao et al., 1996. *Science* 271(5252): 1128-31). IRAK2 был идентифицирован путем поиска в базе данных маркеров экспрессируемых последовательностей человека (EST) последовательностей, гомологичных IRAK1 (Muzio et al., 1997. *Science* 278(5343): 1612-5). IRAK3 (также называемый IRAKM) был идентифицирован с использованием последовательности EST мыши, кодирующей полипептид, со значительной гомологией с IRAK1, для скрининга библиотеки кДНК лейкоцитов периферической крови (PBL), активируемых фитогемагглютинином человека (Wesche et al., 1999. *J. Biol. Chem.* 274(27): 19403-10). IRAK4 был идентифицирован путем поиска в базе данных IRAK-подобных последовательностей и ПЦР универсальной библиотеки кДНК (Li et al., 2002. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99(8):5567-5572). Многие заболевания связаны с аномальными клеточными ответами, вызванными событиями, опосредованными киназой.

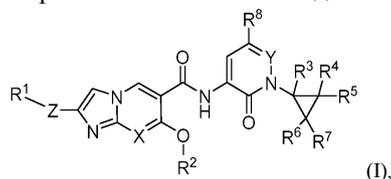
Многие заболевания и/или расстройства связаны с аномальными клеточными ответами, вызванными событиями, опосредованными киназой. Данные заболевания и/или расстройства включают без ограничения виды рака, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и/или расстройства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

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

### Сущность изобретения

Соединения по настоящему изобретению являются сильнодействующими и проникающими в мозг ингибиторами IRAK4. В частности, включение фрагмента циклопропилпиридон в соединения по настоящему изобретению неожиданно приводит к резкому увеличению активности в отношении IRAK4 (например, пиколярной активности в биохимическом анализе IRAK4, как описано в примерах) при сохранении растворимости и проникновения в мозг, наблюдаемых у соединений с более полярными фрагментами (например, метилпиразол и метилпиридон). Соединения по настоящему изобретению обладают желаемой активностью, растворимостью и способностью проникать в головной мозг.

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



или его фармацевтически приемлемой соли, где

X представляет собой CH, CF или N;

Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой кольцо A или -CH<sub>2</sub>-кольцо A\*, где \* указывает на точку соединения с R<sup>1</sup>;

кольцо A представляет собой



где n равно 1 или 2; W отсутствует, представляет собой CH<sub>2</sub> или O, а \* указывает на точку соединения с R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> представляет собой H, -CN, C<sub>1-3</sub>алкокси или C<sub>1-3</sub>алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1-3</sub>-алкокси;

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил или C<sub>1-4</sub>алкил, где C<sub>3-6</sub>циклоалкил или C<sub>1-4</sub>алкил необязательно замещен 1-3 атомами галогена; и

каждый из R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из H, галогена, CN, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>1-4</sub>алкокси-C<sub>1-4</sub>алкила, или любые два из R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из O, N и S; и

R<sup>8</sup> представляет собой H или галоген.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтический носитель. Такие композиции можно вводить в соответствии со способом по настоящему изобретению, обычно как часть терапевтического режима для лечения или профилактики состояний и расстройств, связанных с активностью киназ, ассоциированных с рецептором интерлейкина-1. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции могут дополнительно содержать еще один или более терапевтически активных ингредиентов или терапевтическое средство, подходящих для применения в комбинации с соединениями по данному изобретению. В определенных вариантах осуществления соединения или фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более дополнительными терапевтически активными ингредиентами или терапевтическими средствами в способе по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления дальнейший или дополнительный терапевтически активный ингредиент или терапевтическое средство представляет собой средство, которое можно применять для лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний, видов рака, сердечно-сосудистых заболеваний, видов аллергии, астмы, болезни Альцгеймера и гормонозависимых заболеваний.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим комбинациям, содержащим соединения по данному изобретению и другие терапевтические средства, для применения в качестве лекарственного препарата при лечении пациентов, страдающих расстройствами, связанными с активностью киназ, ассоциированных с рецептором интерлейкина-1. Такие комбинации можно вводить в соответствии со способом по данному изобретению, обычно как часть терапевтического режима для лечения или профилактики аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний, видов рака, сердечно-сосудистых заболеваний, видов аллергии, астмы, болезни Альцгеймера и гормональных заболеваний. Также в настоящем изобретении представлены соединения или фармацевтические композиции, описанные в данном документе, для применения при лечении пациентов, страдающих расстройствами, связанными с активностью киназ, ассоциированных с рецептором интерлейкина-1. В настоящее изобретение также включены применения соединений или фармацевтических композиций, описанных в данном до-

кументе, для производства лекарственного препарата для лечения пациентов, страдающих расстройствами, связанными с активностью киназ, ассоциированных с рецептором интерлейкина-1.

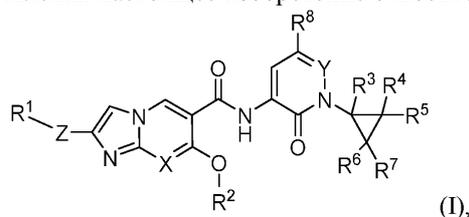
### Краткое описание фигур

Чертеж показывает схему буферных растворов плазмы и PBS, включая объемы на RED устройствах и аликвоты на разбивочных пластинах.

### Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении представлены соединения и их фармацевтические композиции, которые могут быть пригодны для лечения или профилактики состояний и/или расстройств путем опосредования функции IRAK4. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются ингибиторами IRAK4.

В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



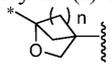
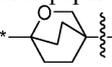
или его фармацевтически приемлемой соли, где переменные в формуле (I) являются такими, как определено в первом аспекте выше.

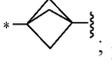
Во втором варианте осуществления для соединения формулы (I), описанного в первом варианте осуществления, или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой CH; и остальные переменные такие же, как описано в первом варианте осуществления.

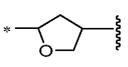
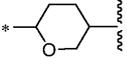
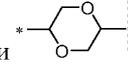
В третьем варианте осуществления для соединения формулы (I), описанного в первом варианте осуществления, или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой N; и остальные переменные такие же, как описано в первом варианте осуществления.

В четвертом варианте осуществления для соединения формулы (I) или его фармацевтической соли Y представляет собой CH; и остальные переменные описаны в первом, втором или третьем варианте осуществления.

В пятом варианте осуществления для соединения формулы (I) или его фармацевтической соли Y представляет собой N; и остальные переменные описаны в первом, втором или третьем варианте осуществления.

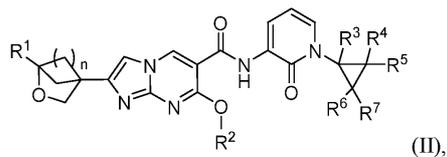
В шестом варианте осуществления для соединения формулы (I) или его фармацевтической соли Z представляет собой кольцо A, кольцо A представляет собой  или ; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом или пятом варианте осуществления.

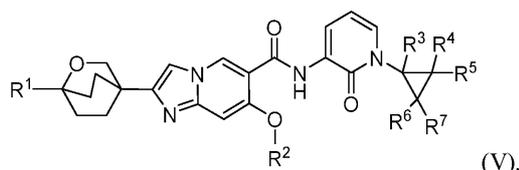
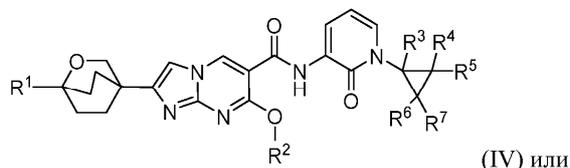
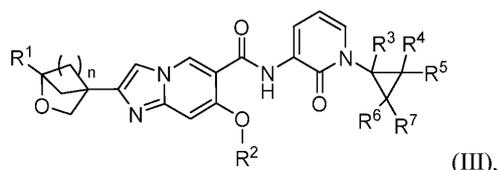
В седьмом варианте осуществления для соединения формулы (I) или его фармацевтической соли Z представляет собой кольцо A, кольцо A представляет собой ; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом или пятом варианте осуществления.

В восьмом варианте осуществления для соединения формулы (I) или его фармацевтической соли Z представляет собой ,  или ;

и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом или пятом варианте осуществления. В некоторых вариантах осуществления для соединений восьмого варианта осуществления Z представляет собой -CH<sub>2</sub>-кольцо A-\*. В некоторых вариантах осуществления для соединений восьмого варианта осуществления Z представляет собой кольцо A.

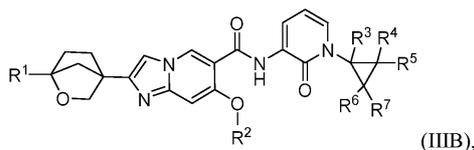
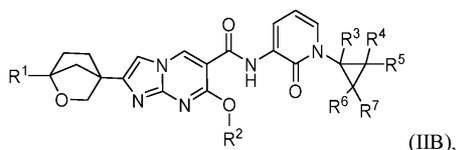
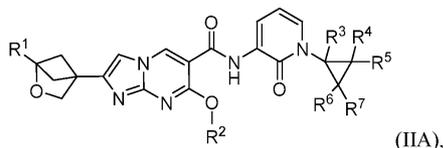
В девятом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представлено формулой (II), (III), (IV) или (V)





или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $n$ , представленные в формуле (II), (III), (IV) или (V), являются такими, как описано в первом варианте осуществления.

В десятом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представлено формулой (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB)



или его фармацевтически приемлемая соль, переменные  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$ , представленные в формуле (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB), являются такими, как описано в первом варианте осуществления.

В одиннадцатом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли  $R^1$  представляет собой H или  $C_{1-3}$ алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена или  $C_1$ - $C_3$ -алкокси; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления.

В двенадцатом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления.

В тринадцатом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления.

В четырнадцатом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли  $R^1$  представляет собой H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-OCH_3$  или  $-CN$ ; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления.



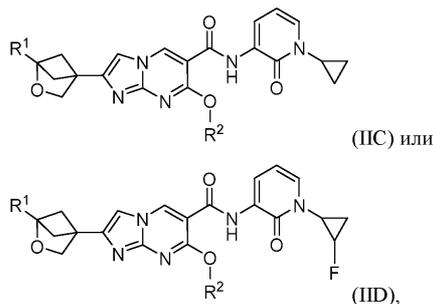
том, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первым, двадцать вторым или двадцать третьем варианте осуществления.

В двадцать седьмом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли каждый из  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из H, F,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CHF_2$  и  $-OCH_3$  или любые два из  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первым, двадцать вторым или двадцать третьем варианте осуществления.

В двадцать восьмом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли все из  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой H; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первым, двадцать вторым или двадцать третьем варианте осуществления.

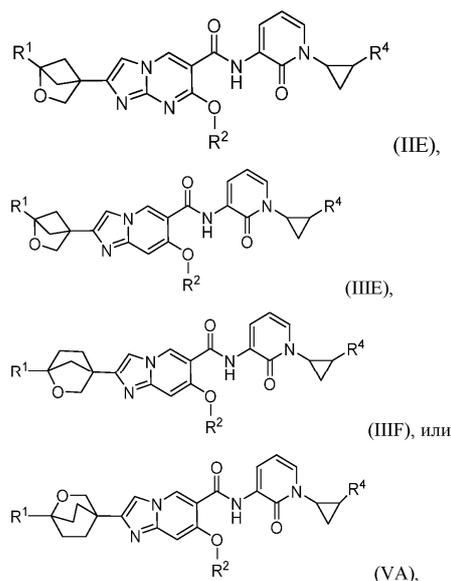
В двадцать девятом варианте осуществления для соединений формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB) или их фармацевтически приемлемой соли все из  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой H и  $R^4$  представляет собой F или  $-CH_3$ ; и остальные переменные описаны в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первым, двадцать вторым или двадцать третьем варианте осуществления.

В тридцатом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представлено следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил и  $R^2$  представляет собой  $C_{3-4}$ алкил.

В тридцать первом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представлено следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена;  $R^2$  представляет собой  $C_{3-4}$ алкил и  $R^4$  представляет собой H, галоген или  $C_{1-3}$ алкил.

В тридцать втором варианте осуществления для соединений формулы (IIE), (IIE), (IIIF) или (VA)

или их фармацевтически приемлемой соли  $R^1$  представляет собой  $-CH_3$  или  $-CH_2F$ ;  $R^2$  представляет собой  $-CH(CH_3)_2$  или  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ; и  $R^4$  представляет собой H, F или  $-CH_3$ .

В тридцать третьем варианте осуществления для соединений формулы (IIE), (IIE), (IIF) или (VA) или их фармацевтически приемлемой соли, если  $R^4$  не представляет собой H,  $R^4$  и группа пиридона находятся в цис-ориентации, и остальные переменные описаны в тридцать первом или тридцать втором варианте осуществления.

В тридцать четвертом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, описанному в данном документе (например, соединению любого из примеров 1-192), или его фармацевтически приемлемой соли.

В тридцать пятом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из следующего:

7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид,  
 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-этил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид,  
 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид,



((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 7-((S)-втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-  
 ((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-  
 оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(1-  
 метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-  
 карбоксамид,  
 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-  
 метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-  
 метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-  
 оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 (S)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-((1-фторпропан-2-  
 ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-  
 карбоксамид,  
 (R)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-((1-фторпропан-2-  
 ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-  
 карбоксамид,  
 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-(((S)-1-фторпропан-2-  
 ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-  
 карбоксамид,  
 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-  
 оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-  
 оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-  
 (фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,  
 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-  
 дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-  
 (метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-  
 карбоксамид,  
 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-

дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

2-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

2-((1S,4R)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

2-((1R,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-((R)-втор-бутокси)-N-(1-(цис-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-((S)-втор-бутокси)-N-(1-(цис-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-этил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-((R)-втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-((S)-втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-((S)-втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-((R)-втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопророксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопророкси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопророксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-((R)-втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-((S)-втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-((R)-втор-бутокси)-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-((R)-втор-бутокси)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-((S)-втор-бутокси)-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-((S)-втор-бутокси)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-8-фтор-7-изопророкси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопророкси-2-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

(R)-7-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

(S)-7-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

(R)-7-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

(S)-7-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-

(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,  
 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-8-фтор-7-изопропокси-2-  
 ((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-8-фтор-7-изопропокси-2-  
 ((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 (R)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1,4-диоксан-2-ил)-7-  
 изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 (S)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1,4-диоксан-2-ил)-7-  
 изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 N-(2-циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-  
 2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,  
 7-циклобутокси-N-(2-циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-2-(1-метил-  
 2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,  
 N-(2-циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-  
 метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 N-(2-циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-  
 метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 N-(2-циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-  
 метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 N-(2-циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-  
 2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,  
 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-  
 оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,  
 (R)-N-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-  
 изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-  
 карбоксамид,  
 (S)-N-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-  
 изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-  
 карбоксамид,  
 2-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-  
 дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 N-(1-транс-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-  
 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,  
 N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-  
 изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-

карбоксамид,

N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-(2,2-дифторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

Цис-7-циклобутокси-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

Цис-2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутокси-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

Цис-2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

Цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

Цис-8-фтор-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

8-фтор-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

8-фтор-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

Цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

транс-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-((S)-втор-бутокси)-N-(1-цис-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-

ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 Цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-  
 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 транс-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-(2-  
 метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-  
 карбоксамид,  
 N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-  
 ((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-  
 ((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 Цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-  
 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,  
 (S)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-((1,1-дифторпропан-2-  
 ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-  
 карбоксамид,  
 Цис-7-циклобутокси-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-  
 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,  
 7-циклопропокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-  
 2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 Цис-7-циклопропокси-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-  
 ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,  
 Цис-7-циклобутокси-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-  
 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-  
 карбоксамид,  
 (R)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-  
 (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,  
 (S)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-  
 (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,  
 (R)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-  
 ((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и  
 (S)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-  
 ((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,  
 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-  
 (метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-  
 карбоксамид,

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-циклобутокси-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-циклобутокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(4-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

8-фтор-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-

6-карбоксамид,

8-фтор-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

8-фтор-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

8-фтор-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

7-циклобутокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-

метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-N-(1-((1R,2R)-2-метоксициклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-N-(1-((1S,2S)-2-метоксициклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1R,2R)-2-этилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2S)-2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2S)-2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(2-оксо-1-((S)-спиро[2.2]пентан-1-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(2-оксо-1-((R)-спиро[2.2]пентан-1-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(2-оксо-1-((S)-спиро[2.2]пентан-1-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(2-оксо-1-((R)-спиро[2.2]пентан-1-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-

карбоксамид,

7-((S)-втор-бутокси)-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

7-((S)-втор-бутокси)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутокси-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-

изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

7-циклобутоксид-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

7-циклобутоксид-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

7-циклопропокси-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

7-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид трифторацетат,

7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид трифторацетат,

7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид трифторацетат,

7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид трифторацетат,

7-(((S)-1,1-дифторпропан-2-ил)окси)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-

дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

7-(((R)-1,1-дифторпропан-2-ил)окси)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид трифторацетат,

7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид трифторацетат,

7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид трифторацетат,

7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид трифторацетат,

7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид трифторацетат,

7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид,

или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более дополнительных фармацевтических или терапевтических средств.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения опосредованного IRAK4 заболевания у субъекта, нуждающегося в лечении, предусматривающему введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения, описанного в любом из вариантов осуществления с первого по тридцать пятый), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на его основе.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного в данном документе (например, соединения, описанного в любом из вариантов осуществления с первого по тридцать пятый), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для изготовления лекарственного препарата для лечения расстройства или заболевания, опосредованного IRAK4, у субъекта, нуждающегося в лечении.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного в данном документе (например, соединения, описанного в любом из вариантов осуществления с первого по тридцать пятый), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения расстройства или заболевания, опосредованного IRAK4, у субъекта, нуждающегося в лечении.

В определенных вариантах осуществления заболевание, опосредованное IRAK4, выбрано из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, заболевания костей, метаболического заболевания, неврологического и нейродегенеративного заболевания и/или нарушения, рака, сердечно-

сосудистого заболевания, видов аллергии, астмы, болезни Альцгеймера, гормонального заболевания, ишемического инсульта, церебральной ишемии, гипоксии, ТБИ (черепно-мозговая травма), СТЕ (хроническая травматическая энцефалопатия), эпилепсии, болезни Паркинсона (PD), рассеянного склероза (MS) и бокового амиотрофического склероза (ALS).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения MS, выбранного из возвратно-ремиттирующего MS (RRMS), вторично-прогрессирующего MS (SPMS), рецидивирующего SPMS, первично-прогрессирующего MS (PPMS) и клинически изолированного синдрома (CIS). Способ предусматривает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения, описанного в любом из вариантов осуществления с первого по тридцать пятый), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующей формы MS. Способ предусматривает введение субъекту соединения, описанного в данном документе (например, соединения, описанного в любом из вариантов осуществления с первого по тридцать пятый), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе. Используемый в данном документе термин "рецидивирующая форма MS" включает клинически изолированный синдром (CIS), возвратно-ремиттирующее заболевание (RRMS) и активное вторично-прогрессирующее заболевание.

CIS представляет собой первый эпизод неврологических симптомов, вызванных воспалением и демиелинизацией в центральной нервной системе. Эпизод, который по определению должен длиться по меньшей мере 24 ч, характерен для рассеянного склероза, но еще не соответствует критериям диагностики рассеянного склероза, поскольку у людей, перенесших CIS, может развиваться или не развиваться MS. Если CIS сопровождается поражениями на МРТ головного мозга (магнитно-резонансная томография), подобными тем, которые наблюдаются при MS, у человека высока вероятность повторного эпизода неврологических симптомов и диагноза возвратно-ремиттирующего MS. Если CIS не сопровождается MS-подобными поражениями на МРТ головного мозга, вероятность развития MS у человека значительно ниже.

RRMS, наиболее частое течение MS, характеризуется четко выраженными приступами новых или нарастающих неврологических симптомов. За этими приступами, также называемыми рецидивами или обострениями, следуют периоды частичного или полного выздоровления (ремиссии). Во время ремиссии все симптомы могут исчезнуть, или некоторые симптомы могут сохраняться и становиться постоянными. Тем не менее, явного прогрессирования заболевания в периоды ремиссии не наблюдается. RRMS можно дополнительно охарактеризовать как активный (с рецидивами и/или свидетельством новой активности МРТ в течение определенного периода времени) или неактивный, а также как ухудшающийся (подтвержденное увеличение инвалидности после рецидива) или не ухудшающийся.

SPMS характеризуется начальным возвратно-ремиттирующим течением. Некоторые люди, у которых диагностирован RRMS, в конечном итоге переходят во вторично-прогрессирующее течение, при котором со временем наблюдается прогрессивное ухудшение неврологической функции (накопление инвалидности). SPMS может быть дополнительно охарактеризован как активный (с рецидивами и/или признаками новой МРТ-активности в течение определенного периода времени) или неактивный, а также с прогрессированием (свидетельства накопления инвалидности с течением времени, с рецидивами или без них, или новые МРТ-активности) или без прогрессирования.

PPMS характеризуется ухудшением неврологической функции (накопление инвалидности) с момента появления симптомов без ранних рецидивов или ремиссий. PPMS можно дополнительно охарактеризовать как активный (со случайным рецидивом и/или свидетельством новой МРТ-активности в течение определенного периода времени) или неактивный, а также с прогрессированием (свидетельство накопления инвалидности с течением времени, с рецидивом или без него или новая МРТ-активность) или без прогрессирования.

В определенных вариантах осуществления заболевание, опосредованное IRAK4, выбрано из расстройств и/или состояний, связанных с воспалением и болью, пролиферативных заболеваний, нарушений кроветворения, гематологических злокачественных новообразований, заболеваний костей, фиброзных заболеваний и/или расстройств, метаболических расстройств, мышечных заболеваний и/или расстройств, респираторных заболеваний, легочных расстройств, заболеваний генетического развития, хронических воспалительных демиелинизирующих невропатий, сосудистых или сердечных заболеваний, офтальмологических заболеваний и глазных заболеваний.

В определенных вариантах осуществления опосредованное IRAK4 заболевание выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, нейропсихиатрической волчанки, эритематоза, волчаночного нефрита, анкилозирующего спондилита, остеопороза, системного склероза, рассеянного склероза, оптикомиелита, псориаза, сахарного диабета I типа, сахарного диабета II типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, гипериммуноглобулинемии D, синдрома периодической лихорадки, периодических синдромов, связанных с криопиринном, синдрома Шницлера, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла с началом у взрослых, подагры, псевдоподагры, синдрома SAPHO, болезни Кастлемана,

сепсиса, инсульта, атеросклероза, глютеновой болезни, дефицита антагониста рецептора IL-1, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и рака.

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

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

Один вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения воспалительного заболевания у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым с лечением воспалительного заболевания у субъекта.

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

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

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

Один вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения аутоиммунного заболевания, рака, сердечно-сосудистого заболевания, заболевания центральной нервной системы, заболевания кожи, офтальмологического заболевания и состояния и заболевания костей у субъекта, причем способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым с лечением аутоиммунного заболевания, рака, сердечно-сосудистого заболевания, заболевания центральной нервной системы, заболевания кожи, офтальмологического заболевания и состояния и заболевания костей у субъекта.

В одном варианте осуществления аутоиммунное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, системной красной волчанки, нейропсихиатрической волчанки, рассеянного склероза, нейромиелиита зрительного нерва, сахарного диабета, системного склероза и синдрома Шегрена.

В одном варианте осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой сахарный диабет I типа.

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

В одном варианте осуществления рак выбран из лимфомы, лейкоза и миелодиспластического синдрома.

В одном варианте осуществления лейкоз представляет собой острый миелогенный лейкоз (AML) или хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), а лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию/лимфоплазмочитарную лимфому (WM/LPL) или лимфомы DLBC.

В одном варианте осуществления сердечно-сосудистое заболевание выбрано из инсульта и атеросклероза.

В одном варианте осуществления заболевание центральной нервной системы представляет собой нейродегенеративное заболевание.

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

В одном варианте осуществления заболевание костей выбрано из остеопороза и остеоартрита.

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

Один вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения ишемического фиброзного заболевания у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым с лечением ишемического фиброзного заболевания у субъекта. В одном варианте осуществления ишемическое фиброзное заболевание выбрано из инсульта, острого повреждения легких, острого повреждения почек, ишемического повреждения сердца, острого повреждения печени и ишемического повреждения скелетных мышц.

Один вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения фиброза после

трансплантации органов, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым с лечением фиброза после трансплантации органов у субъекта.

Один вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения гипертонического или диабетического заболевания органов-мишеней у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым с лечением гипертонического или диабетического заболевания органов-мишеней у субъекта.

Один вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения гипертонической болезни почек у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым с лечением гипертонической болезни почек у субъекта.

Один вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения идиопатического фиброза легких (IPF) у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым с лечением IPF у субъекта.

Один вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения склеродермии или системного склероза, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым с лечением склеродермии или системного склероза у субъекта.

Один вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения цирроза печени у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым с лечением цирроза печени у субъекта.

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

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

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

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

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

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

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

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеупомянутым

способам, в которых указанное соединение вводят парентерально.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, где указанное соединение вводят внутримышечно, внутривенно, подкожно, перорально, легочно, ректально, подоболочечно, местно или интраназально.

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

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, где указанный субъект является млекопитающим.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, где указанный субъект является приматом.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, где указанный субъект является человеком.

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

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть образованы с неорганическими кислотами или органическими кислотами, например, ацетатная, аспартатная, бензоатная, безилатная, бромидная/гидробромидная, бикарбонатная/карбонатная, бисульфатная/сульфатная, камфорсульфонатная, хлоридная/гидрохлоридная, хлортеофиллатная, цитратная, этандисульфатная, фумаратная, глюцепатная, глюконатная, глюкуронатная, гиппуратная, йодгидратная/йодидная, изетионатная, лактатная, лактобионатная, лаурилсульфатная, малатная, малеатная, малонатная, манделатная, мезилатная, метилсульфатная, нафтаатная, напсилатная, никотинатная, нитратная, октадеканоатная, олеатная, оксалатная, пальмитатная, памоатная, фосфатная/гидрофосфатная/дигидрофосфатная, полигалактуронатная, пропионатная, стеаратная, сукцинатная, сульфатная, сульфосалицилатная, тартратная, тозилатная и трифторацетатная соли.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

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

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

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

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

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

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

"Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые являются несовпадающими при наложении зеркального отображения друг друга. Смесь пары энантиомеров в соотношении 1:1 является "рацемической" смесью. Термин "рацемический" или "рац" используется для обозначения рацемической смеси, где это уместно. При обозначении стереохимии соединений по настоящему изобретению один стереоизомер с известной относительной и абсолютной конфигурацией двух хиральных центров обозначается с использованием общепринятой системы RS (например, (1S, 2S)). "Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными отражениями друг друга. Абсолютная стереохимия указана в соответствии с системой R-S Кан-Ингольд-Прелога. Если соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия на каждом хиральном атоме углерода может быть указана с помощью R или S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (правовращающего или левовращающего), в которое они вращают плоско поляризованный свет на длине волны линии D натрия. В качестве альтернативы, разделенные соединения можно определить по соответствующим временам удерживания для соответствующих энантиомеров/диастереомеров путем хиральной ВЭЖХ.

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

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

#### **Фармакология и полезность**

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

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

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения состояния, заболевания или расстройства, связанного с дефицитом активности IRAK4, причем способ предусматривает введение композиции, содержащей соединение формулы (I), субъекту, предпочтительно млекопитающему (например, человеку), нуждающемуся в лечении.

Используемые в данном документе термины "эффективное количество" и "терапевтически эффективное количество" могут использоваться взаимозаменяемо. Это означает количество, эффективное для лечения или уменьшения тяжести одного или более заболеваний, расстройств или состояний, указанных выше.

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

Соединения по настоящему изобретению обычно применяют в виде фармацевтической композиции

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

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

Фармацевтическая композиция (или состав) для применения может быть упакована различными способами в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. Как правило, изделие для распределения включает контейнер, в котором помещен фармацевтический состав в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области и включают такие материалы, как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и т.п. Контейнер может также включать защищенную от взлома сборку для предотвращения несанкционированного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнере расположена этикетка с описанием содержимого контейнера. Этикетка может также включать соответствующие предупреждения.

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

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

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

- a) разбавителями, например лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;
- b) смазывающими веществами, например диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; также для таблеток
- c) связующими, например силикатом магния-алюминия, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой натрия и/или поливинилпирролидоном; при необходимости
- d) разрыхлителями, например крахмалом, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью, или шипучими смесями; и/или
- e) абсорбентами, красителями, ароматизаторами и подсластителями.

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

Подходящие композиции для перорального введения включают соединение по настоящему изобретению в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, готовят любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов для получения фармацевтически приемлемого внешнего вида и с привлекательным вкусом препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически прием-

лемыми вспомогательными веществами, которые подходят для производства таблеток. Данные вспомогательные вещества представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие средства, например, кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие средства, например, крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие средства, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки не содержат покрытия или покрыты известными методами, чтобы замедлить распад и абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал для задержки времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

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

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

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

#### **Комбинированная терапия**

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

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

Фразы "параллельное введение", "совместное введение", "одновременное введение" и "введены одновременно" означают, что соединения вводят в комбинации.

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

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. Под "вводимым в комбинации" или "комбинированной терапией" подразумевается, что соединение по настоящему изобретению и один или более дополнительных терапевтических средств вводят параллельно млекопитающему, подвергающемуся лече-

нию. При введении в комбинации каждый компонент можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент можно вводить отдельно, но достаточно точно по времени, для получения желаемого терапевтического эффекта. Таким образом, описанные в данном документе способы профилактики и лечения предусматривают использование комбинированных средств.

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

В частности, предполагается, что соединения по настоящему изобретению можно вводить со следующими терапевтическими средствами: Примеры средств, с которыми также можно объединять комбинации по настоящему изобретению, включают без ограничения: средства для лечения болезни Альцгеймера, такие как Agicept® и Excelon®; средства для лечения ВИЧ, такие как ритонавир; средства для лечения болезни Паркинсона, такие как L-ДОПА/карбидопа, энтакапон, ропинрол, прамипексол, бромскриптин, перголид, тригексефендил и амантадин; средства для лечения рассеянного склероза (MS), такие как Tecfidera® и бета-интерферон (например, Avonex® и Rebif®), Сорахоне®, и митоксантрон; средства для лечения астмы, такие как альбутерол и Singulair®; средства для лечения шизофрении, такие как zipрекса, риспердал, сероквель и галоперидол; противовоспалительные средства, такие как кортикостероиды, блокаторы T F, IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодуляторы и иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолятмофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы MAO, интерфероны, противосудорожные средства, блокаторы ионных каналов, рилузол и противопаркинсонические средства; средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины; средства для лечения заболеваний печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные средства; средства для лечения заболеваний крови, такие как кортикостероиды, противолейкемические средства и факторы роста; средства, которые продлевают или улучшают фармакокинетику, такие как ингибиторы цитохрома P450 (т.е. ингибиторы метаболического расщепления) и ингибиторы CYP3 A4 (например, кетокензол и ритонавир), и средства для лечения иммунодефицитных расстройств, такие как гамма-глобулин.

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

Эти дополнительные средства можно вводить отдельно от предусмотренной комбинированной терапии, как часть режима множественного дозирования. Альтернативно, эти средства могут быть частью единой лекарственной формы, смешанной вместе с соединением по настоящему изобретению в единой композиции. При введении как часть режима множественной дозировки два активных средства можно вводить одновременно, последовательно или в течение определенного периода времени друг после друга, обычно в пределах 5 ч друг после друга.

### Определения

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

Используемые в данном документе термины "ингибировать", "ингибирование" или "ингибирующий" относятся к уменьшению или подавлению данного состояния, симптома или расстройства, или заболевания, или к значительному снижению базовой активности биологической активности или способа.

Используемые в данном документе термины "лечить", "лечащий" или "лечение" любого заболевания, состояния или расстройства относится к ведению пациента и уходу за ним с целью борьбы с этим заболеванием, состоянием или расстройством и включает введение соединения по настоящему изобретению для получения желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть терапевтическим, который включает достижение, частично или по существу, одного или более из следующих результатов: частичное или полное уменьшение степени заболевания, состояния или расстройства; облегчение или улучшение клинического симптома, осложнений или показателя, связанного с заболеванием, состоянием или расстройством; или задержку, ингибирование или уменьшение вероятности прогрессирования заболевания, состояния или расстройства; или устранение заболевания, состояния

или расстройства. В определенных вариантах осуществления эффект может заключаться в предотвращении появления симптомов или осложнений заболевания, состояния или расстройства.

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

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

Используемый в данном документе термин "совместное введение" относится к присутствию двух активных средств в крови индивидуума. Совместно вводимые активные средства могут доставляться одновременно или последовательно.

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

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

Используемый в данном документе термин "алкил" относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту. Термин " $C_{1-4}$ алкил" относится к алкилу, содержащему от 1 до 4 атомов углерода. Термины " $C_{1-3}$ алкил" и " $C_{1-2}$ алкил" должны толковаться соответственно. Иллюстративные примеры " $C_{1-4}$ алкила" включают без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил. Аналогично, алкильная часть (т.е. алкильный фрагмент) алкокси характеризуется тем же определением, что и выше. Если обозначено как "необязательно замещенный", алкановый радикал или алкильный фрагмент может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями (обычно от одного до трех заместителей, за исключением случаев галогеновых заместителей, таких как перхлор- или перфторалкил). "Галогензамещенный алкил" или "галогеналкил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одно галогеновое замещение.

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

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

"Галоген" или "гало" может означать фтор, хлор, бром или йод (предпочтительными галогенами в качестве заместителей являются фтор и хлор).

Используемый в данном документе термин "галогензамещенный - $C_{1-4}$ алкил" или " $C_{1-4}$ галогеналкил" относится к  $C_{1-4}$ алкильной группе, как определено в данном документе, в которой по меньшей мере один из атомов водорода заменен атомом галогена.  $C_{1-4}$ галогеналкильная группа может представлять собой моногалоген- $C_{1-4}$ алкил, дигалоген- $C_{1-4}$ алкил или полигалоген- $C_{1-4}$ алкил, включая пергалоген- $C_{1-4}$ алкил. Моногалоген- $C_{1-4}$ алкил может иметь один йод, бром, хлор или фтор в алкильной группе. Дигалоген- $C_{1-4}$

алкильные и полигалоген- $C_{1-4}$ алкильная группы могут иметь два или более одинаковых атома галогена или комбинацию разных групп галогена в алкиле. Типично полигалоген- $C_{1-4}$ алкильная группа содержит до 9, или 8, или 7, или 6, или 5, или 4, или 3, или 2 галогеновых групп. Неограничивающие примеры  $C_{1-4}$ галогеналкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил и дихлорэтил. Группа пергалоген- $C_{1-4}$ алкила относится к  $C_{1-4}$ алкильной группе, в которой все атомы водорода заменены атомами галогена.

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

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

Термин "гетероцикл" или "гетероциклил" относится к полностью насыщенному моноциклическому кольцу, которое содержит 4-7 кольцевых атомов и которое содержит 1-2 гетероатома, независимо выбранных из серы, кислорода и/или азота. Иллюстративная гетероциклильная группа включает оксетанил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 1,4-дитианил, пиперазинил, пиперидинил, 1,3-диоксоланил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидропиранил, оксатиоланил, дитиоланил, 1,3-диоксанил, 1,3-дитианил, оксатианил, тиоморфолинил, тиоморфолинила 1,1-диоксид, тетрагидротиопирана 1,1-диоксид, 1,4-дiazепанил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа представляет собой 4-6-членную гетероциклильную группу. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа содержит по меньшей мере один атом кислорода в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа выбрана из оксетанила, тетрагидрофуранила, 1,4-диоксанила и тетрагидропиранила.

Используемый в данном документе термин "спиральное" кольцо означает систему из двух колец, в которой оба кольца имеют один общий атом. Примеры спиральных колец включают 5-оксаспиро[2.3]гексан, оксаспиро[2.4]гептанил, 5-оксаспиро[2.4]гептанил, 4-оксаспиро[2.4]гептан, 4-оксаспиро[2.5]октанил, 6-оксаспиро[2.5]октанил, оксаспиро[2.5]октанил, оксаспиро[3.4]октанил, оксаспиро[бицикло[2.1.1]гексан-2,3'-оксетан]-1-ил, оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутан]-7-ил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, -окса-6-азаспиро[3.3]гептан, 2,2,6-дiazаспиро[3.3]гептан, 3-азаспиро[5.5]ундеканил, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундеканил, 7-азаспиро[3.5]нонан, 2,6-дiazаспиро[3.4]октан, 8-азаспиро[4.5]декан, 1,6-дiazаспиро[3.3]гептан, 5-азаспиро[2.5]октан, 4,7-дiazаспиро[2.5]октан, 5-окса-2-азаспиро[3.4]октан, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан, 3-азаспиро[5.5]ундеканил, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундеканил и т.п.

Термин "конденсированное" кольцо относится к двум кольцевым системам со смежными двумя соседними кольцевыми атомами. Конденсированные гетероциклы содержат по меньшей мере одну кольцевую систему, содержащую кольцевой атом, который представляет собой гетероатом, выбранный из O, N и S (например, 3-оксабицикло[3.1.0]гексан).

Используемый в данном документе термин "мостиковый" относится к 5-10-членному циклическому фрагменту, связанному с двумя несмежными кольцевыми атомами (например, бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[2.2.1]гептан и бицикло[3.2.1]октан).

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

Если не указано иное, термин "соединения по настоящему изобретению" относится к соединениям формулы (I), а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам, соединениям, меченым изотопами (включая замещения дейтерием), и сформированным по своей природе фрагментам (например, полиморфам, сольватам и/или гидратам). Если присутствует фрагмент, который способен образовывать соль, тогда также включаются соли, в частности фармацевтически приемлемые соли.

Используемые в данном документе формы единственного числа и подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), следует толковать как охватывающие как единственное, так и множественное число, если иное не указано в данном документе или явно не противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или иллюстративных примеров формулировок (например, "таких как"), представленный в данном документе, предназначено просто для лучшего освещения настоящего изобретения и не накладывает ограничения на объем изобретения, заявленного иным образом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению примеров в виде выделенного стереоизомера, где соединение содержит один стереоцентр и стереоизомер находится в R-конфигурации.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению примеров в виде

выделенного стереоизомера, где соединение содержит один стереоцентр и стереоизомер находится в S-конфигурации.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению примеров в виде выделенного стереоизомера, где соединение содержит два стереоцентра и стереоизомер находится в R-R-конфигурации.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению примеров в виде выделенного стереоизомера, где соединение содержит два стереоцентра и стереоизомер находится в R-S-конфигурации.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению примеров в виде выделенного стереоизомера, где соединение содержит два стереоцентра и стереоизомер находится в S-R-конфигурации.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению примеров в виде выделенного стереоизомера, где соединение содержит два стереоцентра и стереоизомер находится в S-S-конфигурации.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению примеров, где соединение содержит один или два стереоцентра, в виде рацемической смеси.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Примеры

Аббревиатуры:

CO = монооксид углерода

PE = петролейный эфир

EtOAc = этилацетат

ИЭР = ионизация электрораспылением

MeOH = метанол  
 EtOH = этанол  
 TEA = триэтиламин  
 ТЗР® = ангидрид пропанфосфоновой кислоты  
 DCM = дихлорметан  
 DEA = диэтиламин  
 DIAD = диизопропилазодикарбоксилат  
 DMF = диметилформамид  
 DPPA = дифенилфосфорилазид  
 EDCI = 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид  
 HATU = гексафторфосфат азабензотриазол тетраметилуроний  
 HBr = бромистоводородная кислота  
 HCl = хлористоводородная кислота  
 NBS = N-бромсукцинимид  
 NIS = N-йодосукцинимид  
 ЖХМС = жидкостная хроматография - масс-спектрометрия  
 ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография  
 RED = быстрый равновесный диализ  
 THF = тетрагидрофуран  
 MeCN = ACN = ацетонитрил  
 ДМСО = диметилсульфоксид  
 AcOH = уксусная кислота  
 CDI = карбонилдиимидазол  
 DMAP = 4-диметиламинопиридин  
 TFA = трифторуксусная кислота  
 DIPEA = диизопропилэтиламин  
 ТСХ = тонкослойная хроматография  
 СЖХ = сверхкритическая жидкостная хроматография  
 Na = натрий  
 Ar = аргон  
 N<sub>2</sub> = азот  
 мкВт = микроволновой  
 СЖХ = сверхкритическая жидкостная хроматография  
 MBPR = ручной регулятор обратного давления  
 ABPR = автоматический регулятор обратного давления  
 ОФВЭЖХ = обращенно-фазовая ВЭЖХ  
 КОН = гидроксид калия  
 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> = бикарбонат аммония  
 CO<sub>2</sub> = диоксид углерода  
 NH<sub>4</sub>OH = гидроксид аммония  
 Основание Хунига = N,N-диизопропилэтиламин  
 tBuOH = трет-бутанол  
 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = пероксид водорода  
 SOCl<sub>2</sub> = тионилхлорид  
 BuLi = n-бутиллитий  
 NH<sub>4</sub>Cl = хлорид аммония  
 MeLi = метиллитий  
 TMSCHN<sub>2</sub> = триметилсилилдиазометан  
 MgSO<sub>4</sub> = сульфат магния  
 tBuOK = трет-бутоксид калия  
 NaNH = гидрид натрия  
 XantPhos = 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен  
 Et<sub>2</sub>O = диэтиловый эфир  
 LiOH·H<sub>2</sub>O = гидрат гидроксида лития  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = сульфат натрия  
 NaHCO<sub>3</sub> = бикарбонат натрия  
 Pd(OAc)<sub>2</sub> = ацетат палладия (II)  
 NaOH = гидроксид натрия  
 NaCl = хлорид натрия  
 XantPhos-Pd-G3 = метансульфонат [(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II)  
 Pd/C = палладий на угле

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \text{ DCM} = [1,1'\text{-бис(дифенилфосфино)ферроцен}]\text{дихлорпалладий (II)}$ , комплекс с дихлорметаном

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 = [1,1'\text{-бис(дифенилфосфино)ферроцен}]\text{дихлорпалладий (II)}$

#### Общие способы

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

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

При использовании колонки SCX условия элюирования были следующими: MeOH с последующим добавлением метанольного раствора аммиака.

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

#### Аналитические способы

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

Образец растворяли в подходящем растворителе, таком как MeCN, диметилсульфоксид (ДМСО) или MeOH, и вводили непосредственно в колонку с помощью автоматического манипулятора для образцов. В анализе использовали один из следующих способов: (1) кислый способ (прогоны 1,5, 2, 3,5, 4 или 7 мин, см. раздел "Кислая ЖХМС" для получения дополнительной информации) vide infra: проводили на приборах серий Shimadzu 2010, Shimadzu 2020 или Waters Acquity UPLC ВЕН. (МС-ионизация: ИЭР), оснащенных колонкой C18 (2,1 мм × 30 мм, 3,0 мм или 2,1 мм × 50 мм, C18, 1,7 мкм), элюируя 1,5 мл/4 л трифторуксусной кислоты (TFA) в воде (растворитель А) и 0,75 мл/4 л TFA в MeCN (растворитель В) или (2) щелочной метод (прогоны 3, 3,5, 7 мин, см. раздел "Щелочная ЖХМС" для получения дополнительной информации) vide infra: проводили на приборах серий Shimadzu 2020 или Waters Acquity UPLC ВЕН (МС-ионизация: ИЭР), оснащенный колонкой XBridge Shield RP18, 5 мкм (2,1 мм × 30 мм, 3,0 мм внутр. диаметр) или 2,1 мм × 50 мм, C18, колонка 1,7 мкм, элюируя 2 мл/4 л  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  в воде (растворитель А) и MeCN (растворитель В).

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

#### Аналитическое разделение СЖХ

Прибор: аналитический СФХ Waters UPC2 (СФХ-Н). Колонка: ChiralCel OJ, 150×4,6 мм внутр. диаметр, 3 мкм. Подвижная фаза: А для  $\text{CO}_2$  и В для этанола (0,05%DEA). Градиент: В 40%. Скорость потока: 2,5 мл/мин. Обратное давление: 100 бар. Температура колонки: 35°C. Длина волны: 220 нм.

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

#### Очистка препаративной СФХ

Прибор: препаративный MG III СФХ (СФХ-1). Колонка: ChiralCel OJ, 250×30 мм внутр. диаметр, 5 мкм. Подвижная фаза: А для  $\text{CO}_2$  и В для этанола (0,1%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ). Градиент: В 50%. Скорость потока: 40 мл/мин. Обратное давление: 100 бар. Температура колонки: 38°C. Длина волны: 220 нм. Время цикла: ~8 мин. Колонка: Chiralpak AD-H; 250 мм × 30 мм, 5 мкм; 40% (EtOH + 0,1% DEA)/ $\text{CO}_2$  Колонка: Chiralpak IA; 250 мм × 30 мм, 5 мкм; 40% (MeOH + 0,1% DEA)/ $\text{CO}_2$  Колонка: Chiralpak IB; 250 мм × 30 мм, 5 мкм; 40% (EtOH + 0,1% DEA)/ $\text{CO}_2$  Колонка: Chiralpak AD-H; 250 мм × 30 мм, 5 мкм; 40% (EtOH + 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/ $\text{CO}_2$  Колонка: Chiralpak OJ-H; 250 мм × 30 мм, 5 мкм; 30% (EtOH + 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/ $\text{CO}_2$  Колонка: Chiralpak OD; 250 мм × 30 мм, 5 мкм; 35% (EtOH + 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/ $\text{CO}_2$

#### $^1\text{H}$ -ЯМР

$^1\text{H}$  спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях соответствовали предложенным структурам. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на приборах Bruker Avance III HD 500 МГц, Bruker Avance III 500 МГц, Bruker Avance III 400 МГц, Varian-400 VNMR5 или Varian-400 MR. Характеристические химические сдвиги ( $\delta$ ) приведены в миллионных долях, сдвинутых в слабое поле относительно сигнала тетраметилсилана (для  $^1\text{H}$ -ЯМР) с использованием общепринятых аббревиатур для обозначения основных пиков: например, с, синглет; д, дублет; т, триплет; к, квартет; дд, двойной дублет; дт, двойной триплет; м, мультиплет; шир., широкий. Следующие аббревиатуры использовали для обычных растворителей:  $\text{CDCl}_3$ , дейтерохлороформ;  $\text{DMSO-d}_6$ , гексадегтеродиметилсульфоксид; и  $\text{MeOH-d}_4$ , дейтеромета-

нол. При необходимости таутомеры могут быть записаны в данных ЯМР; и некоторые обменивающиеся протоны могут быть не видны.

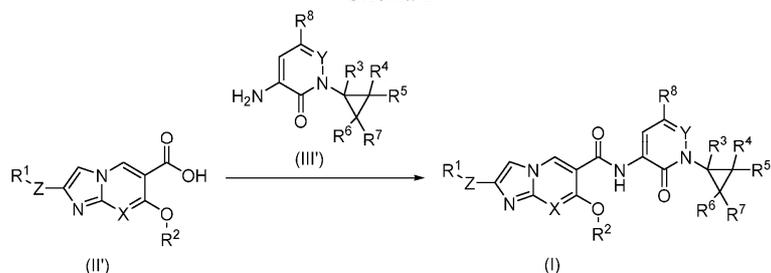
Обычно соединения формулы (I) можно получить в соответствии со схемами, представленными ниже. Следующие ниже примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения без ограничения его объема. Способы получения таких соединений описаны ниже общие схемы:

На схемах 1, 2, 3 и 4 представлены потенциальные пути получения соединений формулы (I).

Схема 1:

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

Схема 1

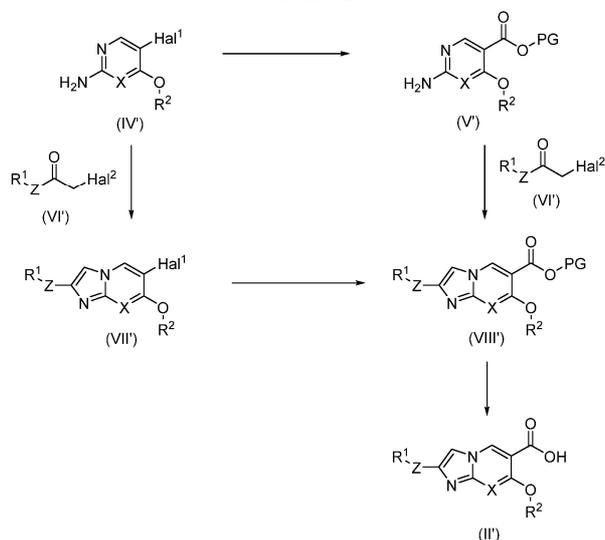


Соединение формулы (I) может быть получено путем образования амидной связи кислоты формулы (II') и амина формулы (III') в присутствии подходящего конденсирующего средства и органического основания в подходящем полярном апротонном растворителе. Предпочтительные условия включают реакцию кислоты формулы (II') с амином формулы (III') в присутствии конденсирующего средства, предпочтительно T3P®, HATU, CDI, HOAt, в присутствии EDC, необязательно в присутствии N-метилимидазола, в присутствии подходящего органического основания, такого как TEA, DIPEA или пиридин, необязательно в подходящем растворителе, таком как DMF, ДМСО, EtOAc или MeCN, при температуре от комнатной до температуры образования флегмы и необязательно при наличии микроволнового излучения.

Схема 2:

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

Схема 2



На схеме 2 Hal<sup>1</sup> представляет собой галоген, предпочтительно Br или I; Hal<sup>2</sup> представляет собой галоген, предпочтительно Cl или Br; PG представляет собой защитную группу карбоновой кислоты, обычно C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил или фенил, и предпочтительно Me, Et, изопропил или фенил, и остальные переменные определены выше для формулы (I).

Соединения формулы (V) могут быть получены из бромида формулы (IV) реакцией карбонилирования, катализируемой палладием, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, органического основания и подходящего спирта при повышенной температуре в атмосфере CO. Если PG представляет собой метил или этил, предпочтительные условия включают реакцию бромида формулы (IV') в атмосфере CO в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> или Pd(OAc)<sub>2</sub>, с лигандом на основе фосфина, таким PPh<sub>3</sub>, органического основания, такого как TEA, в растворителе, таком как MeOH или EtOH, при температуре от 80 до 100°C. В качестве альтернативы, если PG представляет собой фенил, соединения формулы (V) могут быть получены из бромида формулы (IV) с помо-

стью палладиевого катализатора реакцией с фенолформиадом в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как Xantphos Pd-G3, или подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(OAc)<sub>2</sub>, с лигандом на основе фосфина, таким как BINAP или XantPhos, органическим основанием, таким как TEA, в растворителе, таком как MeCN, при температуре от 80 до 100°C.

Соединения формулы (VII') могут быть получены из амина формулы (IV') и галогенкетона формулы (VI') реакцией конденсации/циклизации. Предпочтительные условия включают реакцию амина формулы (IV') с галогенкетонем формулы (VI'), необязательно в присутствии подходящего неорганического основания, такого как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или NaHCO<sub>3</sub>, и необязательно в присутствии катализатора, такого как KI, в подходящем протонном растворителе, таком как MeOH, EtOH, n-BuOH, t-BuOH, MeCN или MeCN/толуол, при повышенной температуре, обычно от 60 до 100°C.

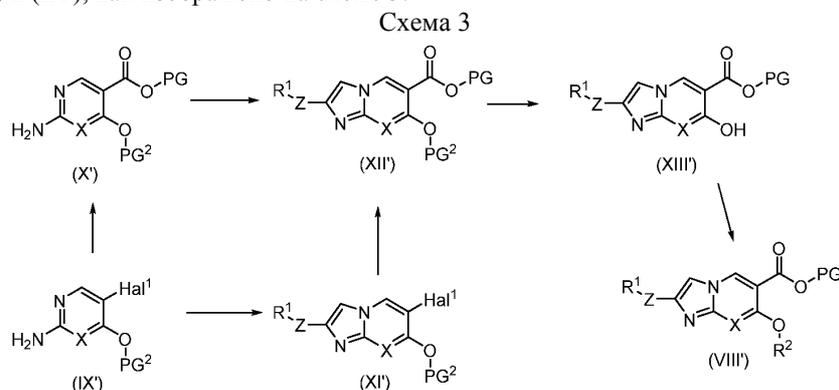
Соединения формулы (VIII') могут быть получены из амина формулы (V') и галогенкетона формулы (VI') реакцией конденсации/циклизации, как описано выше.

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

Соединения формулы (II') могут быть получены гидролизом сложного эфира формулы (VIII') в подходящих кислотных или щелочных условиях в подходящем водном растворителе. Предпочтительные условия включают обработку сложного эфира формулы (VIII') основанием щелочного металла, таким как LiOH, NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в водном MeOH и/или THF при температуре от комнатной до температуры образования флегмы реакционной смеси.

Схема 3:

В соответствии с третьим способом соединения формулы (VII') могут быть получены из соединений формул (X') и (IX'), как изображено на схеме 3.



На схеме 3 Hal<sup>1</sup> представляет собой галоген, предпочтительно Br или I; PG представляет собой защитную группу карбоновой кислоты, обычно C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил или фенил, и предпочтительно Me, Et, изопропил или фенил; PG<sup>2</sup> представляет собой защитную группу для эфира, обычно бензил или, возможно, триалкилсилл, которая может быть удалена ортогонально к PG; и остальные переменные определены выше для формулы (I).

Соединения формулы (X') могут быть получены из бромида формулы (IX') реакцией карбонилирования, катализируемой палладием, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, органического основания и подходящего спирта при повышенной температуре в атмосфере CO. Предпочтительные условия включают реакцию бромида формулы (IX') в атмосфере CO в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> или Pd(OAc)<sub>2</sub>, с лигандом на основе фосфина, как PPh<sub>3</sub>, органического основания, такого как TEA, в растворителе, таком как MeOH или EtOH, при от 80 до 100°C. Альтернативно, соединения формулы (X') могут быть получены из бромида формулы (IX') катализируемой палладием реакцией с фенолформиадом, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как Xantphos Pd-G3, или подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(OAc)<sub>2</sub>, с лигандом на основе фосфина, таким как BINAP или XantPhos, органического основания, такого как TEA, в растворителе, таком как MeCN, при от 80 до 100°C.

Соединения формулы (XI') или (XII') могут быть получены из амина формулы (IX') или (X) и галогенкетона формулы (VI') реакцией конденсации/циклизации, как описано выше.

В качестве альтернативы, соединения формулы (XII') могут быть получены из бромида формулы (XI') реакцией карбонилирования, катализируемой палладием, как описано выше.

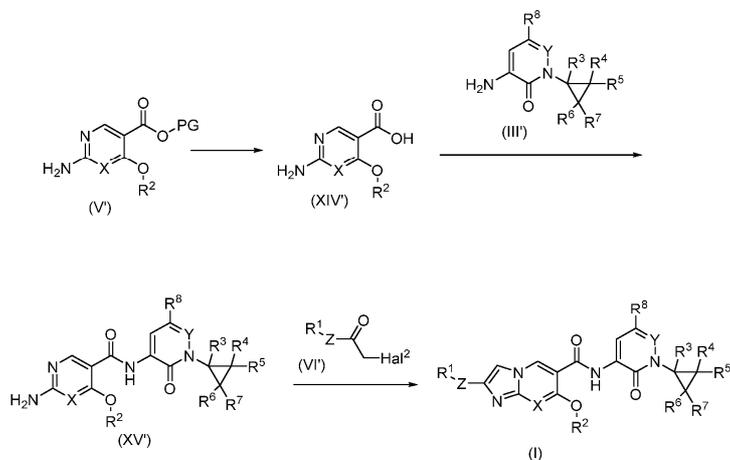
Соединения формулы (XIII') могут быть получены снятием защитных групп PG<sup>2</sup>, обычно с использованием газообразного водорода и Pd/C или трансферной гидрогенизации с использованием Pd/C и формиата аммония в протонном растворителе, таком как MeOH или EtOH.

Соединения формулы (VIII') могут быть получены из соединений формулы (XIII') реакцией Мицунобу с соответствующим спиртом R<sup>2</sup> с использованием триалкилфосфина, такого как трифенилфосфин, DIAD, и апротонного растворителя, такого как THF или толуол.

Схема 4:

В соответствии с четвертым способом соединения формулы (I) могут быть получены из соединений формул (III'), (V), (VI'), (XIV') и (XV'), как изображено на схеме 4.

Схема 4



Соединения формулы (XIV') могут быть получены гидролизом сложного эфира формулы (V) в подходящих кислых или щелочных условиях в подходящем водном растворителе, как ранее описано на схеме 2.

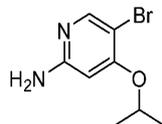
Соединения формулы (XV') могут быть получены образованием амидной связи кислоты формулы (XIV') и амина формулы (III') в присутствии подходящего связующего средства, как ранее описано на схеме 1.

Соединения формулы (I) могут быть получены из соединения формулы (XV') и галогенкетона формулы (VI') реакцией конденсации/циклизации, как ранее описано на схеме 2.

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

#### Получение промежуточных соединений

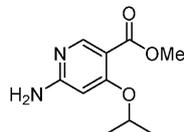
Получение 1: 5-Бром-4-изопропоксипиридин-2-амин



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

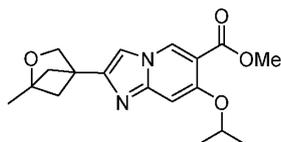
Реакционную смесь охлаждали до к.т. и выливали на лед. Полученный осадок отфильтровали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, 43,5 г, выход 76,5%. ЖХМС  $m/z = 231$  [M+H]<sup>+</sup>.

Получение 2: Метил-6-амино-4-изопропоксиникотинат



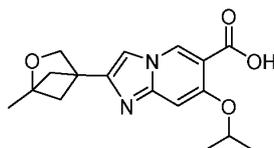
Смесь 5-бром-4-изопропоксипиридин-2-амина (получение 1, 25,0 г, 108,2 ммоль), TEA (18,0 мл, 129,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,37 г, 3,25 ммоль) в MeOH (300 мл) нагревали при 120°C под давлением 40 атм. CO в течение 48 ч. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавляли водой (100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

Получение 3: Метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксилат



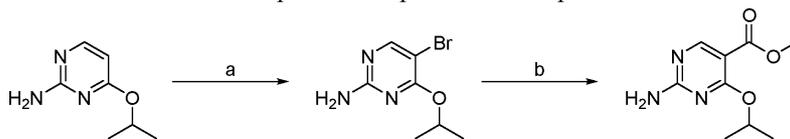
К раствору метил-6-амино-4-изопропоксиникотината [получение 2] (1,20 г, 5,71 ммоль) и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она [получение 12] (1,25 г, 5,71 ммоль) в MeCN (7,0 мл) и толуоле (7,0 мл) добавляли NaHCO<sub>3</sub> (1,44 г, 17,1 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч, а потом охлаждали до к.т. Добавляли силикагель и MeOH (10 мл), смесь концентрировали и загружали в сухом виде в колонку для очистки с помощью хроматографии на силикагеле: элюировали через колонку с силикагелем 40 г с градиентом растворителя 0-50% растворителя А (3:1 EtOAc:EtOH) и растворителя В: гептан с получением метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата, 1,20 г, 3,63 ммоль), выход 63%. ЖХМС m/z = 331,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение 4: 7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота



Раствор метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (получение 3, 160,5 мг, 0,486 ммоль) и NaOH (25,2 мг, 0,632 ммоль) в H<sub>2</sub>O (2 мл) и MeOH (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Добавляли HCl (10 М, 63,15 мкл), и смесь выпаривали при пониженном давлении с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты, содержащей NaCl, в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 317,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение 5: Метил-2-амино-4-изопропоксипиримидин-5-карбоксилат



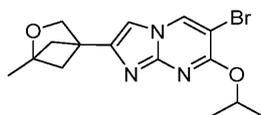
Стадия а:

Смесь 4-изопропоксипиримидин-2-амина (5,90 г, 38,5 ммоль) и NBS (6,86 г, 38,5 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (257 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь промывали водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>, и органический слой выпаривали при пониженном давлении с получением 5-бром-4-изопропоксипиримидин-2-амина. ЖХМС m/z = 232,0 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 1,35 (д, 6H), 5,39 (дк, 1H), 8,00 (с, 1H).

Стадия б:

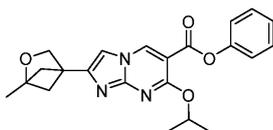
К перемешанной смеси 5-бром-4-изопропоксипиримидин-2-амина (126,3 г, 152 ммоль) в MeOH (1200 мл) в стальном контейнере добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (8,9 г, 10,8 ммоль), TEA (60,6 г, 599 ммоль, 83,5 мл) при комнатной температуре. Затем в стальной контейнер продували газообразный СО и продолжали перемешивание при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и фильтровали через слой из целита. Слой целита промывали избытком метанола и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток промывали водой, промывали MeOH и сушили с получением метил-2-амино-4-изопропоксипиримидин-5-карбоксилата (59 г, 51,3%). <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 8,58 (с, 1H), 5,49 (тд, 1H, J=6,2, 12,4 Гц), 3,81 (с, 3H), 1,37 (д, 6H, J=6,3 Гц).

Получение 6: 6-Бром-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин



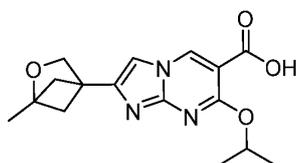
К раствору 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она [получение 12] (25,6 г, 117 ммоль) в толуоле (140 мл) и MeCN (140 мл) добавляли 5-бром-4-изопропоксипиримидин-2-амин (получение 5, стадия А, 27,1 г, 117 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (29,4 г, 350 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 95°C (верхнее перемешивание) в течение 18 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гептан/EtOAc 100/0-20/80) с получением 6-бром-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидина в виде оранжевого твердого вещества (19,7 г, 48%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,44 (д, 6H) 1,53 (с, 3H) 1,93 (дд, 2H) 2,07 (с, 2H) 4,05 (с, 2H), 5,40-5,58 (м, 1H), 7,10 (с, 1H) 8,35 (с, 1H).

Получение 7: Фенил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилат



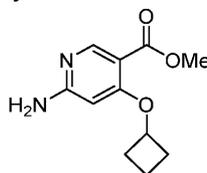
TEA (22,0 мл, 0,16 моль) добавляли к смеси 6-бром-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидина (получение 6, 20,4 г, 57,9 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,30 г, 5,79 ммоль), Xantphos (4,00 г, 6,91 ммоль) и фенолформата (18,0 г, 0,15 моль) в MeCN (120 мл) при к.т. и реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником всю ночь. Охлажденную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH 100/0 - 95/5) с получением фенил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата в виде коричневого масла (20,0 г, выход 88%). ЖХМС  $m/z = 394,0$  [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,46 (д, 6H), 1,54 (с, 3H), 1,96 (дд, 2H), 2,07-2,17 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 5,63-5,65 (м, 1H), 7,18-7,51 (м, 6H), 9,04 (с, 1H).

Получение 8: 7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота



LiOH·H<sub>2</sub>O (2,55 г, 60,8 ммоль) добавляли к раствору фенил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (получение 7, 20,0 г, 50,8 ммоль) в THF (80 мл) и воде (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Добавляли 4 М HCl в диоксане (2,0 мл, 65,8 ммоль), органические растворители удаляли и водный остаток перемешивали с гептанами: Et<sub>2</sub>O 1:1 (100 мл), а затем сливали. Добавляли Et<sub>2</sub>O (150 мл) и MeCN (50 мл), суспензию перемешивали в течение 2 ч и фазы разделяли. Полученный осадок фильтровали и промывали Et<sub>2</sub>O с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде беловатого твердого вещества (10,7 г, 57%). ЖХМС  $m/z = 318,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

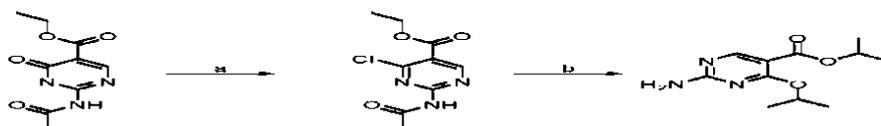
Получение 9: Метил-6-амино-4-циклобутоксииникотинат



Часть А: NaH (60% дисперсия в минеральном масле 39,15 г, 979 ммоль) порциями добавляли к раствору циклобутанола (70,47 г, 979 ммоль) в DMF (1 л) при к.т. и перемешивали до тех пор, пока не прекращалось выделение H<sub>2</sub>. Добавляли 5-бром-4-хлорпиримидин-2-амин (193,4 г, 932 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой (4 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические вещества промывали H<sub>2</sub>O (4×300 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали досуха в вакууме. Твердый остаток перекристаллизовали из бензола с получением 5-бром-4-циклобутоксииникотина (142,7 г, 63%).

Часть В. 5-Бром-4-циклобутоксииникотин (142,7 г, 587 ммоль), TEA (65,2 г, 646 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (14,38 г, 17,6 ммоль) растворяли в сухом MeOH (800 мл) и реакционную смесь нагревали до 140°C при 40 бар CO в течение 12 ч. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме, смесь выливали в воду (1 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические вещества сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из изопропанола с получением метил-6-амино-4-циклобутоксииникотината (79,5 г, выход 61%). <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц)  $\delta$  8,37 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,75 (т, 1H, J=7,2 Гц), 3,82 (с, 3H), 2,5-2,6 (м, 2H), 2,2-2,3 (м, 2H), 1,7-2,0 (м, 2H).

Получение 10: Изопропил-2-амино-4-изопропоксиимидин-5-карбоксилат



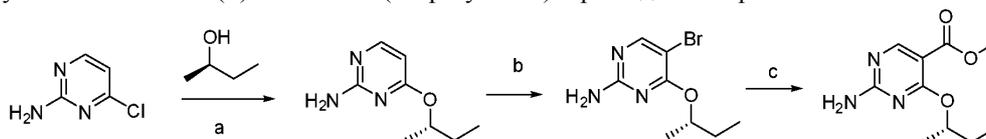
Часть А: К суспензии этил-2-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилата (71 г, 387 ммоль) в AcOH (1,5 л) добавляли уксусный ангидрид (73 мл, 773 ммоль) и реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 18 ч. Охлажденную смесь фильтровали и твердое вещество промывали

вали гексаном и сушили при 60°C в течение 24 ч с получением этил-2-ацетиамидо-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилата (80 г, выход 92%).

Часть В: этил-2-ацетиамидо-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (80 г, 356 ммоль) растворяли в POCl<sub>3</sub> (800 мл) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч. Избыток POCl<sub>3</sub> выпаривали в вакууме, затем остаток выливали на лед. Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана и объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении с получением 87 г неочищенного остатка, содержащего этил-2-ацетиамидо-4-хлорпиримидин-5-карбоксилат (чистота 85%).

Часть С: К раствору Na (9,9 г, 420 ммоль) в изопропанол (1500 мл) добавляли частями этил-2-ацетиамидо-4-хлорпиримидин-5-карбоксилат (чистота 85%) (30 г, 123 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при к.т. Смесь выпаривали, растворяли в воде, экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении с получением 12 г неочищенного остатка, содержащего изопропил-2-амино-4-изопропоксипиримидин-5-карбоксилат (чистота 80%). Неочищенный остаток кристаллизовали из смеси этилацетата/гексана с получением 4,4 г изопропил-2-амино-4-изопропоксипиримидин-5-карбоксилата.

Получение 11a: Метил(S)-2-амино-4-(втор-бутокси)пиримидин-5-карбоксилат

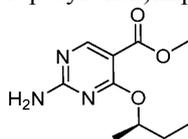


Часть А: t-BuOK (3,02 г, 27 ммоль) добавляли порциями к раствору (R)-бутан-2-ола (2,13 г, 29 ммоль) в ДМСО (20 мл) с энергичным перемешиванием и внутреннем охлаждении льдом. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин перед добавлением 4-хлорпиримидин-2-амина (2,32 г, 17 ммоль) и полученный раствор нагревали до 90°C и перемешивали всю ночь. Смесь охлаждали до к.т., выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением (S)-4-(втор-бутокси)пиримидин-2-амина (2,1 г, выход 70%).

Часть В: (S)-4-(втор-бутокси)пиримидин-2-амин (2,13 г, 29 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл), а затем порциями добавляли NBS (2,47 г, 14 ммоль) при 0-10°C. По завершении смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 2 ч, а затем разбавляли водой. Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> фильтровали и выпаривали в вакууме с получением (S)-5-бром-4-(втор-бутокси)пиримидин-2-амина (2,9 г, выход 94%).

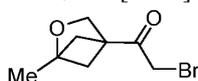
Часть С: К смеси (S)-5-бром-4-(втор-бутокси)пиримидин-2-амина (2,9 г, 15,2 ммоль) в MeOH (70 мл), перемешанной в стальном контейнере, добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,89 г, 0,108 ммоль) и TEA (1,46 г, 14,4 ммоль) при к.т. и после этого стальной сосуд плотно закрывали. Затем в стальной контейнер продували газообразный CO и продолжали перемешивание при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Слой целита промывали избытком метанола и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением заданного метил(S)-2-амино-4-(втор-бутокси)пиримидин-5-карбоксилата (1,9 г, выход 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,29 (с, 2H), 5,20 (кд, J=6,1, 1,9 Гц, 1H), 3,69 (д, J=1,9 Гц, 3H), 1,63 (кд, J=7,4, 6,3, 3,7 Гц, 2H), 1,25 (дд, J=6,2, 1,9 Гц, 3H), 0,91 (т, J=7,4, 1,9 Гц, 3H).

Получение 11b: Метил(R)-2-амино-4-(втор-бутокси)пиримидин-5-карбоксилат



Метил(R)-2-амино-4-(втор-бутокси)пиримидин-5-карбоксилат получали согласно процедуре, описанной в получении 11a, начиная с (S)-бутан-2-ола (2,5 г, выход 56%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (с, 1H), 7,28 (с, 2H), 5,19 (к, J=6,2 Гц, 1H), 3,68 (д, J= 1,4 Гц, 3H), 1,67-1,56 (м, 2H), 1,25 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,91 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Получение 12: 2-Бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он

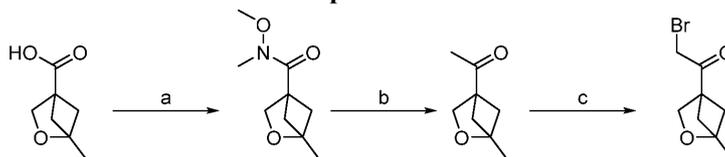


Оксалилхлорид (1,19 мл, 14,1 ммоль) добавляли к 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоте (1,00 г, 7,03 ммоль) в DCM (12,0 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Раствор выпаривали при пониженном давлении с получением 1-метил-2-

оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбонилхлорида, который использовали сразу на следующей стадии.

TMSCHN<sub>2</sub> (2 М, 7,74 мл) добавляли к раствору 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбонилхлорида (2,26 г, 14,1 ммоль) в THF (12 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0°C. По каплям добавляли HBr (4,78 мл, 48%, 42,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и подщелачивали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> до pH 9, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,47 (с, 3H), 1,93 (д, 2H), 2,02 (д, 2H), 3,98-4,00 (м, 4H).

#### Альтернативный синтез

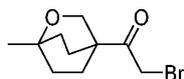


Часть А: CDI (20,5 г, 127 ммоль) порциями добавляли к раствору 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты (15,0 г, 106 ммоль) в DCM (300 мл) и смесь перемешивали в течение 5 ч при к.т. Добавляли N-метоксиметанамина гидрохлорид (10,2 г, 106 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Реакционную смесь выливали в смесь воды и льда и экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали досуха при пониженном давлении с получением N-метокси-N,1-диметил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоксоамида в виде желтого масла (18,2 г). ЖХМС m/z = 186,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Часть В: Раствор N-метокси-N,1-диметил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоксоамида (18,20 г, 98,26 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (150 мл) охлаждали до -15°C и по каплям добавляли 1,6 М MeLi в Et<sub>2</sub>O (19,8 мл, 98,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 0°C в течение 1,5 ч, а затем нагревали до к.т. Реакцию гасили насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O (2×50 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали досуха в вакууме с получением 1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она в виде желтого масла (13,5 г, 98%), который использовали без дополнительной очистки.

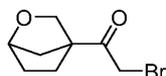
Часть С: Раствор 1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (13,5 г, 96,3 ммоль) в DCM (90 мл) и MeOH (15 мл) охлаждали при 0°C, по каплям добавляли раствор Br<sub>2</sub> (15,4 г, 96,30 ммоль) в DCM (25 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0-15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали (2 × NaHCO<sub>3</sub>) и экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические вещества сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали при 30°C с получением 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (19,5 г, неочищенного) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 3,99 (с, 4H), 2,0-2,1 (м, 2H), 1,8-2,0 (м, 2H), 1,48 (с, 3H).

Получение 13: 2-Бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)этан-1-он



По каплям добавляли DMF (несколько капель), а затем оксалилдихлорид (5,43 мл, 63 ммоль) к раствору 1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-карбоновой кислоты (7,15 г, 42 ммоль) в DCM (150 мл) в атмосфере Ar и реакционную смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением 1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-карбонилхлорида. Его растворяли в DCM (50 мл), охлаждали до 0°C и добавляли эфирный диазометан (3 экв. в 1 л Et<sub>2</sub>O) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Поток Ar пропускали через раствор с удалением избытка диазометана и раствор выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с (30% EtOAc в гексане) с получением 3-диазо-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)пропан-1-она (5,0 г, 26 ммоль), который растворяли в DCM (200 мл). Раствор охлаждали до 0°C, добавляли избыток 40% водной HBr и смесь перемешивали в течение 1 ч. Слои разделяли, органический слой промывали насыщенным водным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)этан-1-она (5,3 г, 83%) в виде коричневого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м. д. 1,06 (с, 3H) 1,56-1,65 (м, 2H) 1,78-1,98 (м, 6H) 3,93 (т, J=1,51 Гц, 2H) 3,98 (с, 2H).

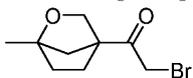
Получение 14: 1-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2-бромэтан-1-он



1-(2-Оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2-бромэтан-1-он получали в виде желтого масла, 5,2 г, из 2-

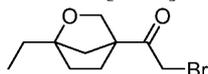
оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 13.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. 1,77-1,95 (м, 4Н) 2,00-2,13 (м, 2Н) 3,80 (д, J=7,03 Гц, 1Н) 3,95 (дд, J=7,15, 3,64 Гц, 1Н) 4,07 (с, 2Н) 4,49 (т, J=2,13 Гц, 1Н).

Получение 15: 2-Бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он



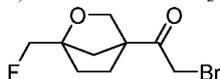
2-Бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он получали в виде желтого масла из 1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 13.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. 1,45 (с, 3Н) 1,74-1,90 (м, 3Н) 1,93-2,04 (м, 2Н) 2,08-2,17 (м, 1Н) 3,87 (д, J=7,03 Гц, 1Н) 4,03-4,08 (м, 3Н).

Получение 16: 2-Бром-1-(1-этил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он



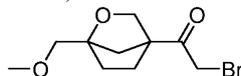
2-Бром-1-(1-этил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он (6,2 г, 85%) получали в виде желтого масла способом, подобным описанному в получении 13, начиная с 1-этил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  4,0-4,1 (м, 3Н), 3,9-3,9 (м, 1Н), 2,1-2,2 (м, 1Н), 2,0-2,0 (м, 1Н), 1,9-2,0 (м, 1Н), 1,7-1,8 (м, 5Н), 1,01 (т, 3Н, J=7,5 Гц).

Получение 17: 2-Бром-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он



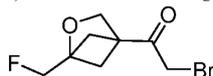
2-Бром-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он (7,2 г, 90%) получали в виде желтого масла способом, подобным описанному в получении 13, начиная с 1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц)  $\delta$  4,69 (к, 1Н, J=10,1 Гц), 4,57 (к, 1Н, J=10,1 Гц), 4,10 (дд, 1Н, J=3,5, 7,0 Гц), 4,05 (с, 2Н), 3,95 (д, 1Н, J=7,0 Гц), 2,1-2,2 (м, 2Н), 2,0-2,1 (м, 1Н), 1,8-2,0 (м, 3Н).

Получение 18: 2-Бром-1-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он



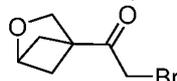
2-бром-1-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он получали в виде желтого твердого вещества (6,0 г, 76%) из 1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 13.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  4,11-4,01 (м, 3Н), 3,90 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 3,70-3,57 (м, 2Н), 3,44 (д, J=0,7 Гц, 3Н), 2,16-2,07 (м, 2Н), 2,07-1,95 (м, 1Н), 1,92-1,81 (м, 3Н).

Получение 19: 2-Бром-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он



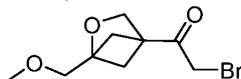
2-бром-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он получали в виде желтого масла из 1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 13.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. 2,02-2,09 (м, 2Н) 2,21-2,29 (м, 2Н) 4,01 (с, 2Н) 4,08 (с, 2Н) 4,58 (с, 1Н) 4,70 (с, 1Н).

Получение 20: 1-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2-бромэтан-1-он



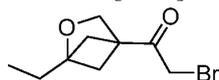
1-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2-бромэтан-1-он (2,70 г, общий выход 83%) получали в виде желтого твердого вещества из 2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 13.  $^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц)  $\delta$  4,60 (т, 1Н, J=1,3 Гц), 4,02 (с, 2Н), 3,97 (с, 2Н), 2,2-2,3 (м, 2Н), 1,9-2,0 (м, 2Н).

Получение 21: 2-Бром-1-[1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]этан-1-он



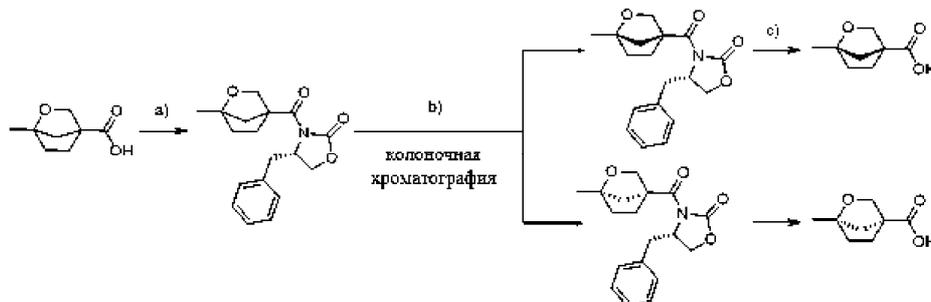
2-Бром-1-[1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]этан-1-он (7,3 г, выход 85%) получали в виде желтого масла из 1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 13.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  3,99 (дд, 1Н, J=3,6, 7,2 Гц), 3,96 (с, 2Н), 3,82 (д, 1Н, J=7,0 Гц), 3,5-3,6 (м, 2Н), 3,35 (с, 3Н), 2,0-2,1 (м, 2Н), 1,8-1,8 (м, 2Н).

Получение 22: 2-Бром-1-(1-этил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он



2-бром-1-(1-этил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он получали в виде желтого масла из 1-этил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 13. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 0,99 (т, J=7,53 Гц, 3H) 1,80 (к, J=7,53 Гц, 2H) 1,87-1,92 (м, 2H) 2,01-2,07 (м, 2H) 3,99 (с, 2H) 4,01 (с, 2H).

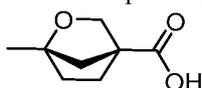
Получение 23: (1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновая кислота и (1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновая кислота



Стадия а: К раствору 1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты (39,0 г, 249 ммоль) в дихлорметане добавляли несколько капель DMF. Полученную смесь охлаждали на ледяной бане и по каплям добавляли  $\text{SOCl}_2$  (19 мл, 262 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч, охлаждали и выпаривали с получением 1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбонилхлорида в виде остатка, который сразу использовали (ниже). Раствор (S)-4-бензилоксазолидин-2-она (29,2 г, 249 ммоль) в THF охлаждали до  $-60^\circ\text{C}$  и добавляли раствор THF с 2,5 M BuLi (99,6 мл, 249 ммоль). Смесь перемешивали при  $-60^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и по каплям добавляли раствор вышеуказанного хлорангидрида в THF. Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. Далее к реакционной смеси, охлажденной с помощью водяной бани, добавляли  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20,2 г, 374 ммоль) и THF удаляли при пониженном давлении. Водную фазу трижды экстрагировали с помощью дихлорметана, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении с получением смеси диастереомеров (4S)-4-бензил-3-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбонил)оксазолидин-2-она (70 г, 100%).

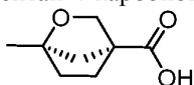
Стадия b: Изомеры разделяли с помощью колоночной хроматографии с получением 16,9 г (S)-4-бензил-3-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбонил)оксазолидин-2-она (выход 48,2%) и 17,5 г (S)-4-бензил-3-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбонил)оксазолидин-2-она (выход 50%).

(1S,4S)-1-Метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновая кислота



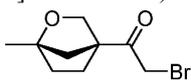
Стадия с: К раствору (S)-4-бензил-3-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбонил)оксазолидин-2-она (16,9 г, 53,6 ммоль) в смеси THF:H<sub>2</sub>O (4:1), охлажденному с помощью ледяной бани, по каплям добавляли 35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (20,8 мл, 214 ммоль), а затем порциями добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (4,5 г, 107 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при  $0^\circ\text{C}$ , в это время частями добавляли  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (33,7 г, 268 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 20 мин. THF удаляли при пониженном давлении и водную фазу промывали DCM (3×25 мл). Оставшуюся водную фазу подкисляли 3н HCl до pH~3, экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои из подкисленной экстракции сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 5,96 г (1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты (выход 71,2%) <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 7,91 (с, 1H), 3,9-4,1 (м, 1H), 3,78 (д, 1H, J=7,0 Гц), 2,1-2,2 (м, 1H), 1,6-2,0 (м, 5H), 1,40 (с, 3H).

(1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновая кислота

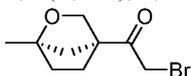


Энантиомер (1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновую кислоту получали способом, подобным описанному для (1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты (стадия с), начиная с диастереомера (S)-4-бензил-3-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбонил)оксазолидин-2-она. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 7,91 (с, 1H), 3,99 (дд, 1H, J=3,3, 6,8 Гц), 3,77 (д, 1H, J=6,8 Гц), 2,1-2,3 (м, 1H), 1,6-2,0 (м, 5H), 1,40 (с, 3H).

Получение 24а и 24b: 2-Бром-1-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он и 2-бром-1-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он

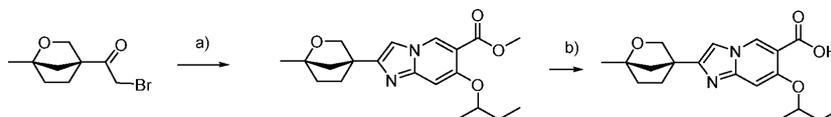


2-бром-1-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он получали в виде желтого масла из (1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 13.  $^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц)  $\delta$  4,0-4,1 (м, 3H), 3,87 (д, 1H,  $J=7,0$  Гц), 2,1-2,2 (м, 1H), 1,9-2,0 (м, 2H), 1,7-1,9 (м, 3H), 1,45 (с, 3H).



2-бром-1-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-он получали в виде желтого масла из (1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 13.  $^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц)  $\delta$  4,0-4,1 (м, 3H), 3,87 (д, 1H,  $J=7,0$  Гц), 2,0-2,2 (м, 1H), 1,7-2,0 (м, 5H), 1,45 (с, 3H).

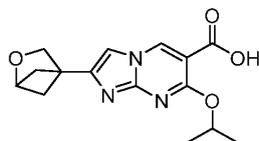
Получение 25: 7-(втор-Бутокс)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота



Стадия а: К смеси метил-6-амино-4-(втор-бутокс)никотината [получение 57] (109 мг, 486,05 мкмоль), 2-бром-1-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этанона (128 мг, 549 мкмоль) и бикарбоната натрия (123 мг, 1,46 ммоль) добавляли MeCN (2 мл) и толуол (1,5 мл). Смесь нагревали до 90°C всю ночь. Смесь разделяли между EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические фазы концентрировали, очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане 50-100%) с получением 7-(втор-бутокс)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде желтого масла (159 мг, выход 91%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  359,0 (M+H)<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц)  $\delta$  8,8-8,9 (м, 1H), 7,58 (д, 1H,  $J=0,8$  Гц), 6,84 (с, 1H), 4,5-4,6 (м, 1H), 4,05 (дд, 1H,  $J=3,5, 6,5$  Гц), 3,9-3,9 (м, 4H), 2,1-2,2 (м, 2H), 1,9-2,0 (м, 2H), 1,7-1,9 (м, 4H), 1,47 (с, 3H), 1,39 (д, 3H,  $J=6,0$  Гц), 1,05 (т, 3H,  $J=7,4$  Гц).

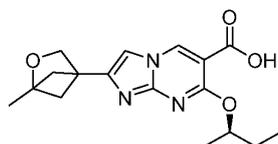
Стадия b: 1 M NaOH (881,6 мкл, 881,6 мкмоль) добавляли к смеси метил-7-(втор-бутокс)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (158 мг, 440,8 мкмоль) в THF (1 мл) и MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Добавляли 1н HCl (882 мкл). Смесь концентрировали с получением 7-(втор-бутокс)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде беловатого твердого вещества (203 мг, выход 100%), которое использовали на следующей стадии (в виде 2-NaCl соли) без дополнительной очистки ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  344,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение 26: 2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота



2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновую кислоту (в виде 1,5-NaCl соли) получали в виде бледно-коричневого твердого вещества (160 мг, выход 41% за две стадии) из 1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2-бромэтан-1-она [получение 20] и метил-2-амино-4-изопропоксиимидино-5-карбоксилата [получение 5] в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 25. ЖХМС  $m/z$  = 303,9 [M+H]<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц)  $\delta$  9,0-9,2 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 5,4-5,7 (м, 1H), 4,67 (т, 1H,  $J=1,0$  Гц), 3,96 (с, 2H), 2,27 (тд, 2H,  $J=1,2, 5,0$  Гц), 1,8-2,0 (м, 2H), 1,47 (д, 6H,  $J=6,3$  Гц).

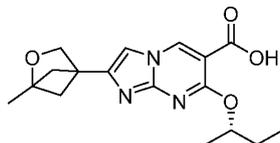
Получение 27: (R)-7-(втор-Бутокс)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота



(R)-7-(втор-Бутокс)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновую кислоту (в виде 1,5-NaCl соли) получали в виде беловатого порошка (261 мг, выход 31% за

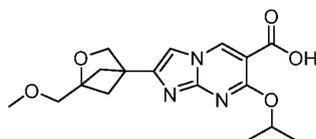
две стадии) из 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она [получение 12] и метил(R)-2-амино-4-(втор-бутокси)пиримидин-5-карбоксилата [получение 11b] в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 25. ЖХМС  $m/z = 332,1 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,11 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 5,3-5,4 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 2,1-2,2 (м, 2H), 1,7-2,0 (м, 4H), 1,51 (с, 3H), 1,44 (д, 3H, J=6,3 Гц), 1,03 (т, 3H, J=7,4 Гц).

Получение 28: (S)-7-(втор-Бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота



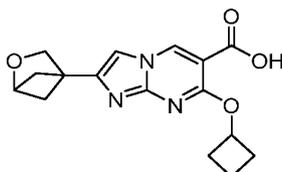
(S)-7-(втор-Бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновую кислоту (в виде 1,5·NaCl соли) получали в виде беловатого порошка (348 мг, выход 42% за две стадии) из 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она [получение 12] и метил(S)-2-амино-4-(втор-бутокси)пиримидин-5-карбоксилата [получение 11a] в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 25. ЖХМС  $m/z = 332,1 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,08 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 5,3-5,4 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 2,1-2,2 (м, 2H), 1,8-1,9 (м, 3H), 1,74 (ддд, 1H, J=5,6, 7,6, 13,6 Гц), 1,49 (с, 3H), 1,42 (д, 3H, J=6,3 Гц), 1,01 (т, 3H, J=7,5 Гц).

Получение 29: 7-Изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота



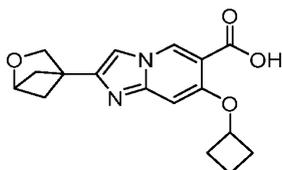
7-Изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновую кислоту (в виде 1,5·NaCl соли) получали в виде беловатого порошка (160 мг, выход 37% за две стадии) из 2-бром-1-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она и метил-2-амино-4-изопропокси-пиримидин-5-карбоксилата [получение 5] в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 25. ЖХМС  $m/z = 347,9 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,0-9,2 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 5,54 (квин, 1H, J=6,2 Гц), 4,04 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 2,1-2,3 (м, 2H), 1,94 (дд, 2H, J=1,8, 4,5 Гц), 1,4-1,5 (м, 6H).

Получение 30: 2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота



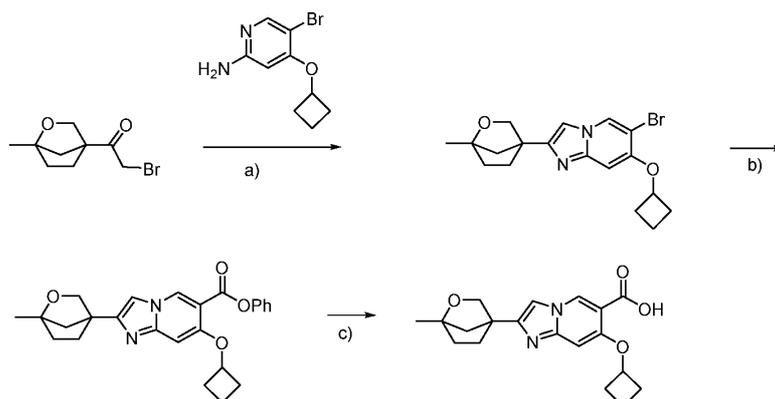
2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновую кислоту (в виде 2·NaCl соли) получали в виде беловатого порошка (181 мг, выход 41% за две стадии) из 2-бром-1-{2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил}этан-1-она [получение 20] и метил-2-амино-4-циклобутокси-пиримидин-5-карбоксилата [получение 52] в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 25. ЖХМС  $m/z = 315,9 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,0-9,2 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 5,38 (дд, 1H, J=7,0, 7,8 Гц), 4,66 (т, 1H, J=1,0 Гц), 3,96 (с, 2H), 2,5-2,6 (м, 2H), 2,2-2,4 (м, 4H), 1,6-2,0 (м, 4H).

Получение 31: 2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота



2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновую кислоту (в виде 2·NaCl соли) получали в виде беловатого порошка (304 мг, выход 70% за две стадии), начиная с метил-6-амино-4-циклобутоксиникотината [получение 9] и 1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2-бромэтан-1-она [получение 20] в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 25. ЖХМС  $m/z = 314,9 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  8,71 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,9-5,0 (м, 1H), 4,68 (т, 1H, J=1,0 Гц), 3,97 (с, 2H), 2,5-2,7 (м, 2H), 2,2-2,4 (м, 4H), 1,7-2,1 (м, 4H).

Получение 32: 7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота

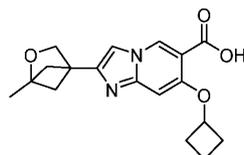


Стадия а: Смесь 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она (получение 15, 575 мг, 2,47 ммоль), 5-бром-4-циклобутоксипиридин-2-амин (получение 9, часть А, 500 мг, 2,06 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (518 мг, 6,17 ммоль) в  $\text{MeCN}$  (6 мл) и толуоле (4 мл) нагревали при  $90^\circ\text{C}$  всю ночь. Реакционную смесь разделяли между  $\text{EtOAc}$  и соевым раствором и водный слой экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические вещества сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя  $\text{EtOAc}$ , с получением 6-бром-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридина в виде бледно-коричневого масла (636 мг, 81%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$ : 1,47 (с, 3H), 1,70-2,00 (м, 6H), 2,10-2,30 (м, 4H), 2,50-2,70 (м, 2H), 3,91 (д, 1H), 4,03 (дд, 1H), 4,84 (д, 1H), 6,71 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 8,60 (с, 1H).

Стадия b: TEA (344 мг, 3,40 ммоль) добавляли к смеси 6-бром-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (512 мг, 1,36 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (21,4 мг, 0,095 ммоль), Xantphos (63,0 мг, 0,109 ммоль) и фенолформиата (415 мг, 3,40 ммоль) в  $\text{MeCN}$  (6 мл) и смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 4,5 ч. Охлажденную реакционную смесь разделяли между  $\text{EtOAc}$  и соевым раствором, водный слой экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  и объединенные органические фазы выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя  $\text{EtOAc}$ , с получением фенол-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата в виде бледно-желтого масла (499 мг, 87,0%). ЖХМС  $m/z = 419,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,15 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,4-7,5 (м, 2H), 7,3-7,4 (м, 1H), 7,27 (д, 2H,  $J=8,3$  Гц), 6,75 (с, 1H), 4,9-4,9 (м, 1H), 4,06 (дд, 1H,  $J=3,5, 6,5$  Гц), 3,94 (д, 1H,  $J=6,3$  Гц), 2,5-2,7 (м, 2H), 2,1-2,4 (м, 4H), 1,8-2,0 (м, 6H), 1,48 (с, 3H).

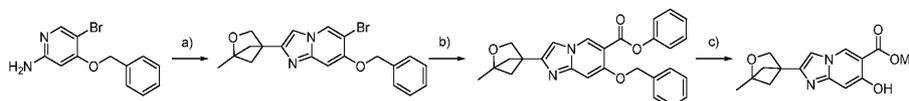
Стадия с:  $\text{NaOH}$  (1 М, 2,36 мл) добавляли к раствору фенол-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (493 мг, 1,18 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (2 мл) и THF (2 мл) и смесь перемешивали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 4,5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением 1н  $\text{HCl}$  (2,36 мл) и полученный прозрачный раствор концентрировали и лиофилизировали в течение 72 ч с получением 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты в виде беловатого твердого вещества (519 мг, выход 100%, чистота 78%). ЖХМС  $m/z = 343,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Получение 33: 7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота



7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту получали в виде беловатого твердого вещества (401 мг, выход 50% за три стадии, чистота 72%) из 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она [получение 12] и 5-бром-4-циклобутоксипиридин-2-амин [получение 9, стадия А] в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 32. ЖХМС  $m/z = 329,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Получение 34: Метил-7-гидрокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат

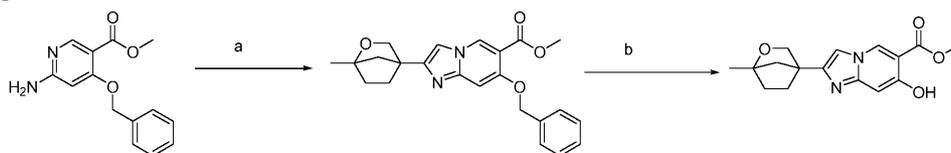


Стадия а: 4-бензилокси-5-бромпиридин-2-амин (2,6 г, 9,4 ммоль) растворяли в АСН (94 мл). Добавляли карбонат калия (2,6 г, 18,9 ммоль), а затем 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он [получение 12] (2,49 г, 11,35 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-100% EtOAc-гептан, с получением 7-(бензилокси)-6-бром-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (выход 50%). ЖХМС  $m/z = 400,9$  (M+2).

Стадия b: 7-бензилокси-6-бром-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (431 мг, 1,08 ммоль) растворяли в АСН (3,6 мл), добавляли фенолформиаат (395 мг, 3,24 ммоль), а затем XantPhos-Pd-G3 (28,78 мг, 32,4 мкмоль) и триэтиламин (0,45 мл, 3,24 ммоль). Атмосферу переключали на азот, затем смесь перемешивали при 90°C всю ночь. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой, реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc и сушили над сульфатом натрия. Неочищенное вещество затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc и гептана с получением фенол-7-(бензилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (выход 81%). ЖХМС  $m/z = 441,0$  (M+1).

Стадия с: фенол-7-бензилокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат (5,00 г, 11,4 ммоль) растворяли в MeOH (113,5 мл), добавляли Pd/C (604 мг, 567,5 мкмоль, чистота 10%) и формиат аммония (7,2 г, 114 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60 в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали на целите, затем концентрировали. Материал затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc-гептан, а затем лиофилизировали с получением метил-7-гидрокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (выход 70%). ЖХМС ЭР+ 289,1 (M+H).

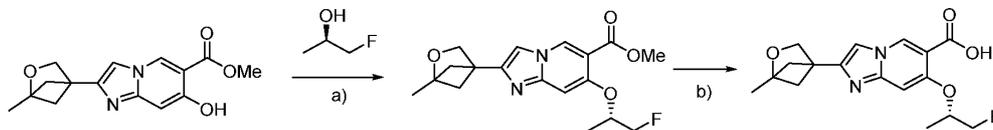
Получение 35: Метил-7-гидрокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат



Стадия а: Смесь метил-6-амино-4-(бензилокси)никотината (6,91 г, 29,7 ммоль), 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она (получение 15, 5,1 г, 19,8 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (2,49 г, 29,7 ммоль) в толуоле/ацетонитриле (100 мл, 1:1) нагревали с обратным холодильником в течение 20 ч и все летучие вещества выпаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из гексана с получением метил-7-(бензилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (3,1 г, выход 40%). Стадия b: Pd/C (10%, 0,5 г) добавляли к раствору метил-7-(бензилокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (3,08 г, 7,85 ммоль) в MeOH (50 мл) и полученную смесь гидрировали в автоклаве (120 бар, к. т.) в течение 3 ч.

Катализатор отфильтровывали и фильтраты выпаривали с получением метил-7-гидрокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (2,3 г, выход 97%). ЖХМС ЭР+ 303,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение 36: (S)-7-((1-Фторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота

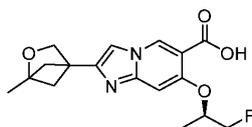


Стадия а: Трифенилфосфин (157 мг, 600 мкмоль) предварительно смешивали с DIAD (118 мкл, 600 мкмоль) в THF (2 мл) в течение 5 мин. Затем добавляли (2R)-1-фторпропан-2-ол (52 мкл, 600 мкмоль) и перемешивали 5 мин, а затем добавляли метил-7-гидрокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат [получение 34] (115 мг, 0,4 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, смесь загружали в колонку с прямой фазой, элюируя 100% EtOAc, чтобы собрать метил(S)-7-((1-фторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат в виде масла (86 мг, выход 62%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  348,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия b: 1 M NaOH (494 мкл, 493 мкмоль) добавляли к смеси метил(S)-7-((1-фторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (86 мг, 247 мкмоль) в THF (1 мл) и MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем ее обрабатывали 1n HCl (0,5 мл) и концентрировали в вакууме с получением (S)-7-((1-фторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (в виде 2·NaCl соли) в виде твердого вещества (108 мг, выход 97%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  334,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 500 МГц) δ 8,7-8,8 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,97 (шир. д, 1H, J=5,5 Гц), 4,5-4,7 (м, 2H), 4,03 (с, 2H),

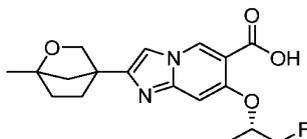
2,16 (дд, 2H, J=1,5, 4,6 Гц), 1,94 (дд, 2H, J=1,8, 4,9 Гц), 1,52 (с, 3H), 1,43 (дд, 3H, J=1,5, 6,4 Гц).

Получение 37: (R)-7-((1-Фторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота



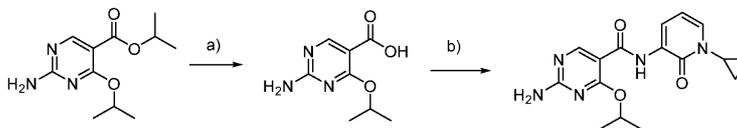
(R)-7-((1-фторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (в виде 2·NaCl соли) получали в виде беловатого твердого вещества (95 мг, выход 52%) из (S)-1-фторпропан-2-ола в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 36. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  334,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 500 МГц) δ 8,72 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,97 (шир. дд, 1H, J=5,8, 10,7 Гц), 4,5-4,7 (м, 2H), 4,03 (с, 2H), 2,1-2,3 (м, 2H), 1,94 (дд, 2H, J=1,5, 4,6 Гц), 1,52 (с, 3H), 1,43 (дд, 3H, J=1,5, 6,4 Гц).

Получение 38: 7-(((S)-1-Фторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота



7-(((S)-1-фторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (в виде 2·NaCl соли) получали в виде беловатого твердого вещества (38 мг, выход 43%) из метил-7-гидрокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата [получение 35] в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 36. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  348,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 8,70 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,0-5,0 (м, 1H), 4,7-4,7 (м, 1H), 4,5-4,6 (м, 1H), 4,0-4,1 (м, 1H), 3,9-4,0 (м, 1H), 2,1-2,3 (м, 3H), 2,0-2,1 (м, 2H), 1,8-2,0 (м, 2H), 1,49 (с, 3H), 1,43 (дд, 3H, J=1,5, 6,3 Гц)

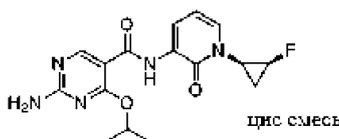
Получение 39: 2-Амино-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-4-изопропоксиимидин-5-карбоксамид



Стадия а: К раствору изопропил-2-амино-4-изопропоксиимидин-5-карбоксилата (получение 10, 1,2 г, 5 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (4 мл) добавляли NaOH (1 М, 10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 суток. Реакционную смесь нейтрализовали (подкисляли) добавлением экв. 1н HCl (pH~3-4), концентрировали и лиофилизировали с получением 2-амино-4-изопропоксиимидин-5-карбоновой кислоты (2 NaCl) в виде бледно-коричневого порошка (1,57 г, выход 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки

Стадия b: К смеси 2-амино-4-изопропоксиимидин-5-карбоновой кислоты (157 мг, 500 мкмоль, 2·NaCl), 3-амино-1-циклопропилпиримидин-2-она, HCl соли (97 мг, 524 мкмоль), HATU (200 мг, 524 мкмоль) в DMF (0,8 мл) добавляли основание Хунига (348 мкл 2 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 суток. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Твердое вещество фильтровали и промывали водой, а затем MeCN с получением 2-амино-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-4-изопропоксиимидин-5-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (83 мг, выход 50%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  330,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 8,79 (с, 1H), 8,52 (дд, 1H, J=1,8, 7,3 Гц), 7,31 (дд, 1H, J=1,8, 7,0 Гц), 6,36 (т, 1H, J=7,3 Гц), 5,72 (квин, 1H, J=6,3 Гц), 3,4-3,5 (м, 1H), 1,58 (д, 6H, J=6,3 Гц), 1,1-1,3 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

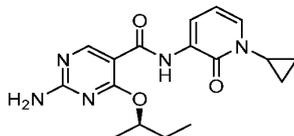
Получение 40: 2-Амино-N-(1-(цис-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-4-изопропоксиимидин-5-карбоксамид



К смеси 2-амино-4-изопропоксиимидин-5-карбоновой кислоты (197,2 мг, 1,00 ммоль), 3-амино-1-[цис-2-фторциклопропил]пиримидин-2-она [получение 63] (202 мг, 1,20 ммоль), HATU (400 мг, 1,05 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли основание Хунига (610 мкл, 3,50 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 6 суток. Смесь концентрировали, остаток разделяли между EtOAc и соевым раствором/водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с MeCN/MeOH, твердое вещество промывали

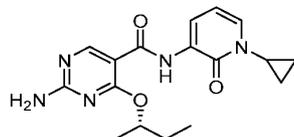
EtOAc с получением бледно-коричневого твердого вещества (220 мг, выход 63%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  348,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 10,44 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,55 (дд, 1H, J=1,8, 7,5 Гц), 7,36 (дд, 1H, J=0,9, 6,9 Гц), 6,39 (т, 1H, J=7,3 Гц), 5,72 (квин, 1H, J=6,3 Гц), 4,9-5,1 (м, 1H), 3,4-3,5 (м, 1H), 1,5-1,6 (м, 8H).

Получение 41: (R)-2-Амино-4-(втор-бутоксид)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



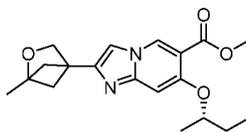
(R)-2-амино-4-(втор-бутоксид)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид получали в виде беловатого твердого вещества (490 мг, выход 71% за две стадии) из метил(R)-2-амино-4-(втор-бутоксид)пиримидин-5-карбоксилата [получение 11b] в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 39. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  343,9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 8,79 (с, 1H), 8,52 (дд, 1H, J=1,8, 7,5 Гц), 7,31 (дд, 1H, J=1,6, 6,9 Гц), 6,36 (т, 1H, J=7,2 Гц), 5,58 (дд, 1H, J=6,0, 13,3 Гц), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,12 (тд, 1H, J=7,4, 13,9 Гц), 1,86 (ддд, 1H, J=5,8, 7,7, 13,7 Гц), 1,53 (д, 3H, J=6,3 Гц), 1,1-1,2 (м, 2H), 1,03 (т, 3H, J=7,5 Гц), 0,9-1,0 (м, 2H).

Получение 42: (S)-2-Амино-4-(втор-бутоксид)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



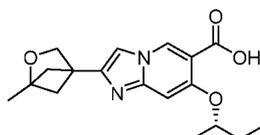
(S)-2-амино-4-(втор-бутоксид)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид получали в виде беловатого твердого вещества (526 мг, выход 77% за две стадии) из метил(S)-2-амино-4-(втор-бутоксид)пиримидин-5-карбоксилата [получение 11a] в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 39. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  343,9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 8,79 (с, 1H), 8,52 (дд, 1H, J=1,8, 7,5 Гц), 7,31 (дд, 1H, J=1,8, 7,0 Гц), 6,36 (т, 1H, J=7,2 Гц), 5,5-5,6 (м, 1H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,1-2,2 (м, 1H), 1,8-2,0 (м, 1H), 1,53 (д, 3H, J=6,3 Гц), 1,1-1,2 (м, 2H), 0,9-1,1 (м, 5H).

Получение 43: Метил(S)-7-(втор-бутоксид)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат



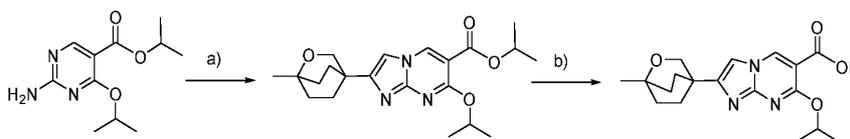
DIAD (561 мг, 2,77 ммоль, 0,5 мл) и трифенилфосфин (727 мг, 2,77 ммоль) смешивали в THF (17 мл) в течение 10 мин. Добавляли (2R)-бутан-2-ол (160 мг, 2,17 ммоль, 0,2 мл) и перемешивали дополнительно в течение 10 мин. Метил-7-гидрокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат [получение 34] (500 мг, 1,73 ммоль) затем добавляли к смеси и перемешивали всю ночь. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc-гептана с получением метил(S)-7-(втор-бутоксид)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата, материал был загрязнен трифенилфосфиноксидом, но его переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХМС ЭР+ 345,4 (M+1).

Получение 44: (S)-7-(втор-Бутоксид)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота



Метил-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-[(1S)-1-метилпропоксид]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат (500 мг, 1,45 ммоль) растворяли в THF (9 мл), MeOH (3 мл), воде (3 мл). Добавляли гидроксид лития (173 мг, 7,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Полученное вещество концентрировали, подкисляли до pH 2 с помощью 1н HCl и переносили в ACN для очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой с использованием градиента 5-80% ACN-вода и без модификатора. Собранные фракции лиофилизировали с получением (S)-7-(втор-бутоксид)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты. ЖХМС ЭР+ 331,4 (M+1).

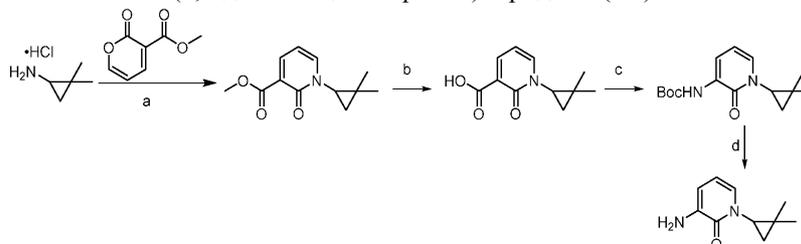
Получение 45: 7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота



Стадия а: Смесь изопропил-2-амино-4-изопропокси-5-карбоксилата (получение 10, 650 мг, 2,72 ммоль), 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)этанона (получение 13, 839 мг, 3,40 ммоль),  $\text{NaHCO}_3$  (684 мг, 8,15 ммоль) в  $\text{MeCN}$  (3,8 мл) и толуоле (3,8 мл) нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Добавляли диоксид кремния и  $\text{MeOH}$  и смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (сухой ввод, 24 г, градиент 0-50% 3:1  $\text{EtOAc/EtOH}$  в гептанах) с получением изопропил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (700 мг, 1,81 ммоль, выход 66%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  388,5 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия b: Смесь изопропил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (700 мг, 1,81 ммоль) и гидрата гидроксида лития (151 мг, 3,61 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (283 мкл),  $\text{THF}$  (2,0 мл), воде (510 мкл) перемешивали всю ночь при комнатной температуре перед нейтрализацией 4 М раствором хлористоводородной кислоты в диоксане. Смесь концентрировали с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты, который использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. Подытожено 100% выход. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  346,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Получение 46: 3-Амино-1-(2,2-диметилциклопропил)пиридин-2(1H)-он



Стадия а: К раствору соединения метил-2-оксо-2Н-пирин-3-карбоксилат (500 мг, 3,24 ммоль) и соединения 2,2-диметилциклопропан-1-амин гидрохлорид (395 мг, 3,24 ммоль) в  $\text{DMF}$  (5 мл) добавляли TEA (657 мг, 6,49 ммоль (0,9 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Через 30 мин добавляли DMAP (79,2 мг, 649 мкмоль), а затем и EDCI (808 мг, 4,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя ( $\text{PE/EtOAc} = 3/1 - 0/1$ ), с получением метил-1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропирин-3-карбоксилата (220 мг, выход 30%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  222,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. = 8,17 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 6,19 (т,  $J=6,5$  Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,15-3,10 (м, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,00-0,95 (м, 1H), 0,86 (с, 3H), 0,80-0,75 (м, 1H).

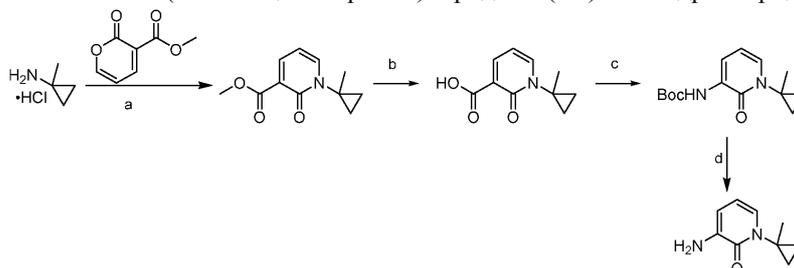
Стадия b: К раствору соединения метил-1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропирин-3-карбоксилата (220 мг, 994 мкмоль) в  $\text{MeOH}$  (2 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (71 мг, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водной  $\text{HCl}$  (1 М) до  $\text{pH}=5$  и добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (30 мл × 3) и объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропирин-3-карбоновой кислоты (200 мг, выход 97%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  207,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия с: К раствору соединения 1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропирин-3-карбоновой кислоты (150 мг, 723 мкмоль) в  $t\text{-BuOH}$  (10 мл) добавляли DPPA (298 мг, 1,09 ммоль, 0,2 мл) и TEA (219 мг, 2,17 ммоль, 0,3 мл). Смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя ( $\text{PE/EtOAc} = 1/0-3/1$ ), с получением соединения трет-бутил(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропирин-3-ил)карбамата (70 мг, выход 35%) в виде желтого масла.

Стадия d: К раствору соединения трет-бутил(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропирин-3-ил)карбамата (80 мг, 287 мкмоль) в  $\text{EtOAc}$  (1 мл) добавляли  $\text{EtOAc}$  раствор  $\text{HCl}$  (4 М, 4,00 мл). Смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме с получением соединения 3-амино-1-(2,2-диметилциклопропил)пирин-2(1H)-она (60 мг, выход 97%,  $\text{HCl}$ ) в виде желтого твердого вещества, которое обладало достаточной чистотой для применения в следующей реакции.

ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  178,7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. = 7,20-7,10 (м, 1H), 6,95-6,85 (м, 1H), 6,11 (т, J=7,0 Гц, 1H), 3,10-3,00 (м, 1H), 1,19 (с, 3H), 1,00-0,95 (м, 1H), 0,85-0,80 (м, 1H), 0,71 (с, 3H).

Получение 47: 3-Амино-1-(1-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид



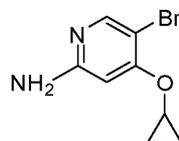
Стадия а: К раствору метил-2-оксо-2H-пирин-3-карбоксилата (1,00 г, 6,49 ммоль) и 1-метилциклопропан-1-амина гидрохлорида (768 мг, 7,14 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли TEA (1,31 г, 13,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли EDCI (1,62 г, 8,43 ммоль) и DMAP (159 мг, 1,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 3/1-0/1) с получением метил-1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (220 мг, выход 16%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  207,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. = 8,14 (дд, J=7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J=6,5 Гц, 1H), 6,21 (т, J=7,0 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,05-0,95 (м, 4H).

Стадия b: К раствору метил-1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (250 мг, 1,21 ммоль) в MeOH (2 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (86,7 мг, 3,62 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли 1 М водной HCl до pH = 5 и дополнительно разбавляли водой (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (210 мг, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. = 14,70 (шир. с, 1H), 8,33 (дд, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=6,6, 2,0 Гц, 1H), 6,66 (т, J=7,2 Гц, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,10-1,00 (м, 2H), 0,95-0,85 (м, 2H).

Стадия c: К раствору 1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (210 мг, 1,09 ммоль) в t-BuOH (10 мл) добавляли DPPA (449 мг, 1,63 ммоль) и TEA (220 мг, 2,17 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5-20% PE в EtOAc) с получением трет-бутил(1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (140 мг, выход 48,7%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  265,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

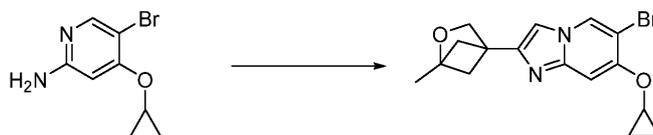
Стадия d: К раствору трет-бутил(1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (50 мг, 190 мкмоль) в EtOAc (1 мл) добавляли EtOAc раствор HCl (4 М, 2,5 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 3-амино-1-(1-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (35 мг, выход 2,2%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. = 7,50-7,40 (м, 1H), 7,20-7,10 (м, 1H), 6,20 (т, J=7,0 Гц, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,00-0,90 (м, 4H).

Получение 48: 5-Бром-4-циклопропоксипиридин-2-амин



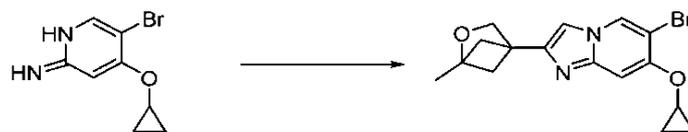
5-Бром-4-циклопропоксипиридин-2-амин получали способом, подобным описанному в получении 1, с использованием циклопропанола, 900 мг, выход 88,2%. ЖХМС  $m/z$  = 229,0 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

Получение 49: 6-Бром-7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин



6-Бром-7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин получали способом, подобным описанному в получении 6, с использованием 5-бром-4-циклопропоксипиридин-2-амина. ЖХМС ЭР+ 349,0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Получение 50: Фенил-7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат



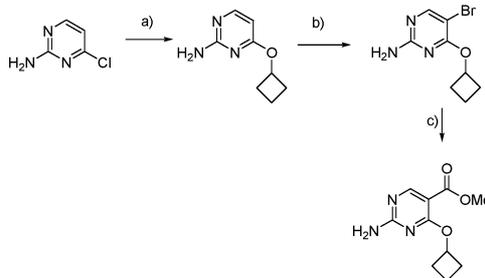
Фенил-7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат получали способом, подобным описанному в получении 7, с использованием 6-бром-7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридина. ЖХМС ЭР+ 391,2 (M+1)<sup>+</sup>.

Получение 51: 7-Циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота



7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту получали способом, подобным описанному в получении 8, с использованием фенил-7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата. ЖХМС ЭР+ 315,2 (M+1)<sup>+</sup>.

Получение 52: Метил-2-амино-4-циклобутоксипиримидин-5-карбоксилат

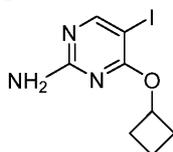


Стадия а: Циклобутиловый спирт (15,7 г, 217 ммоль) растворяли в диоксане (200 мл), а затем добавляли t-BuOK (25,5 г, 277 ммоль) при энергичном перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин перед добавлением раствора 4-хлорпиримидин-2-амина (28,11 г, 217 ммоль) в ДМСО (50 мл). Смесь медленно нагревали до 60°C и перемешивали всю ночь при той же температуре. После завершения реакцию смесь охлаждали до к.т. и концентрировали. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (100 мл), а органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали в вакууме с получением 28 г 4-циклобутоксипиримидин-2-амина (выход 93%), который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС m/z = 166,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия b: К раствору 4-циклобутоксипиримидин-2-амина (28 г, 170 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (300 мл) частями добавляли NBS (30,3 г, 170 ммоль) при 10°C. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и разбавляли водой. Слои разделяли и органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали в вакууме с получением 5-бром-4-циклобутоксипиримидин-2-амина (37,2 г, выход 90%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия с: К перемешанной смеси 5-бром-4-циклобутоксипиримидин-2-амина (37,2 г, 152 ммоль) в MeOH (600 мл) в стальном контейнере добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,49 г, 0,3 ммоль), триэтиламин (18,5 г, 183 ммоль) при к.т., а затем стальной сосуд герметично закрывали. Затем в стальной контейнер продували газообразный CO и продолжали перемешивание при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т., фильтровали через слой целита. Слой целита промывали избытком MeOH и фильтрат концентрировали. Остаток промывали водой, промывали MeOH и сушили с получением метил-2-амино-4-циклобутоксипиримидин-5-карбоксилата (27,1 г, выход 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 8,59 (с, 1H), 5,2-5,4 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,4-2,6 (м, 2H), 2,1-2,3 (м, 2H), 1,8-1,9 (м, 1H), 1,6-1,8 (м, 1H).

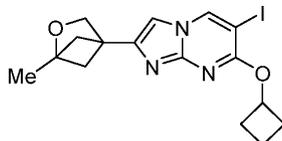
Получение 53: 4-Циклобутокси-5-йодпиримидин-2-амин



К раствору 4-циклобутоксипиримидин-2-амина [получение 52] (4,20 г, 25,43 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли NIS (5,72 г, 25,43 ммоль) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> и реакционную смесь перемешивали при

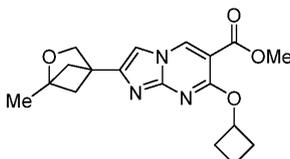
25°C в течение 16 ч. Смесь гасили насыщенным водн.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (200 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором (200 мл) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью CombiFlash®, элюировали PE/EtOAc (0-1/1) с получением указанного в заголовке соединения (5,50 г, выход 66,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 292,5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Получение 54: 7-Циклобутокси-6-йод-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин



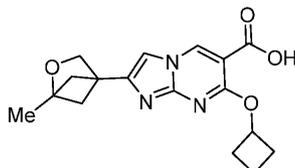
К раствору 4-циклобутокси-5-йодпиримидин-2-амин [получение 53] (600 мг, 2,06 ммоль) и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она [получение 12] (600 мг, 2,74 ммоль) в *t*-BuOH (10 мл) добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (346,1 мг, 4,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью CombiFlash® с элюированием PE/EtOAc (0-1/1) с получением 7-циклобутокси-6-йод-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидина (431 мг, выход 51%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 412,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Получение 55: Метил-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилат



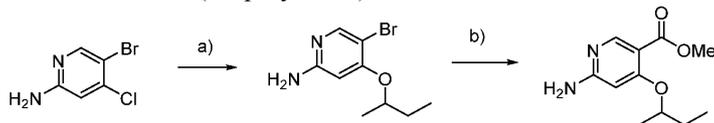
К раствору 7-циклобутокси-6-йод-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидина [получение 54] (431 мг, 1,05 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (76,8 мг, 105,00 мкмоль) и TEA (1,06 г, 10,50 ммоль) и смесь дегазировали  $\text{CO}$ , затем перемешивали при 80°C в атмосфере  $\text{CO}$  (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 16 ч. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали методом CombiFlash® (PE/EtOAc = 0-1/1) с получением указанного в заголовке соединения (283 мг, выход 76,1%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 344,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Получение 56: 7-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновая кислота



$\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (59,2 мг, 2,47 ммоль) добавляли к раствору метил-7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксилата [получение 55] (283 мг, 824,16 мкмоль) в MeOH (3 мл) и воде (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли насыщенной водн.  $\text{HCl}$  до  $\text{pH}=7$ , затем концентрировали в вакууме. Остаток совместно выпаривали с толуолом с получением 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоновой кислоты (200 мг, выход 67,0%) в виде черного масла. ЖХМС  $m/z = 330,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Получение 57: Метил-6-амино-4-(втор-бутокс)никотинат

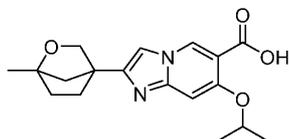


Стадия а:  $\text{NaN}$  (60% дисперсия в минеральном масле, 16,19 г, 405 ммоль) порциями добавляли к перемешанному раствору бутан-2-ола (34,24 г, 463 ммоль) в DMF (600 мл) при к.т. После прекращения выделения водорода добавляли 5-бром-4-хлорпиримидин-2-амин (80 г, 386 ммоль) и полученный раствор нагревали при 100°C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (3000 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×500 мл). Объединенные экстракты промывали водой (4×300 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Твердый остаток перекристаллизовывали из смеси гексана/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением 5-бром-4-(втор-бутокс)пиримидин-2-амин (56,6 г, выход 60%).

Стадия b: 5-бром-4-(втор-бутокс)пиримидин-2-амин (56,6 г, 231 ммоль), триэтиламин (24,5 г, 243 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,77 г, 4,6 ммоль) растворяли в сухом MeOH (800 мл). Реакционную смесь

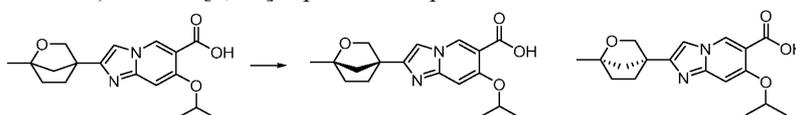
нагревали при 140°C в сосуде высокого давления под давлением 40 бар CO в течение 12 ч. Растворитель выпаривали и смесь выливали в воду (1000 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл) и органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали досуха. Кристаллизацией из i-PrOH получали метил-6-амино-4-(втор-бутокси)никотинат (17,0 г, выход 33%). ЖХМС  $m/z = 225,1$  [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц): δ (м.д.) 8,36 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,46 (секст, J=6,1 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 1,64-1,88 (м, 2H), 1,35 (д, J=6,0 Гц, 3H), 1,02 (т, J=7,4 Гц, 3H)

Получение 58: 7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота



7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (в виде 2·NaCl соли) получали в виде бледно-коричневого твердого вещества (680 мг, выход 76% за две стадии) из 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она [получение 15] и метил-6-амино-4-изопропоксиникотината [получение 2] в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 25. ЖХМС  $m/z = 331,1$  [M+H]<sup>+</sup>.

Получение 59А и В: 7-Изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота и 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота

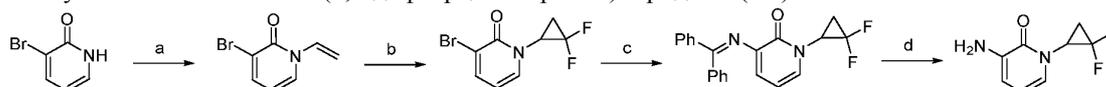


Хиральное разделение рацемической 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (в виде 2·NaCl соли) [получение 58] (100 мг, 224 мкмоль) с использованием метода LUX Cellulose-2 LC 30×250 мм, 5 мкм; 40% MeOH без модификатора в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) представлено как Пик 1: 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (33 мг, выход 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,63 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,78-4,85 (м, 1H), 4,03 (дд, J=3,26, 6,53 Гц, 1H), 3,90-3,98 (м, 1H), 1,76-2,28 (м, 6H), 1,46 (д, J=6,02 Гц, 6H).

Абсолютная стереохимия подтверждена с помощью рентгеноструктурной кристаллографии.

Пик 2: 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (32 мг, выход 43%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,63 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,83 (тд, J=6,12, 12,11 Гц, 1H), 4,03 (дд, J=3,26, 6,78 Гц, 1H), 3,95 (д, J=6,78 Гц, 1H), 1,79-2,26 (м, 6H), 1,46 (д, J=6,02 Гц, 6H).

Получение 60: 3-Амино-1-(2,2-дифторциклопропил)пиридин-2(1H)-он



Стадия а: К раствору 3-бром-1Н-пиридин-2-она (200 мг, 1,15 ммоль) и винилбороновой кислоты (165 мг, 2,30 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли диацетоксимедь (229 мг, 1,26 ммоль), 2-(2-пиридил)пиридин (197 мг, 1,26 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (365 мг, 3,45 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 48 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан/EtOAc = 10/1-3/1) с получением 3-бром-1-винилпиридин-2-она (90,4 мг, 452 мкмоль, выход 39,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 201,8$  [M+H]<sup>+</sup>.

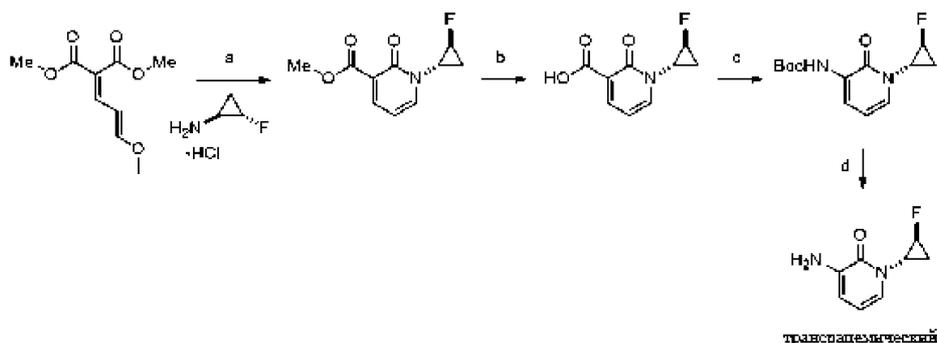
Стадия б: К твердой смеси (2-хлор-2,2-дифторацетил)оксинатрия (689 мг, 4,52 ммоль) и 3-бром-1-винилпиридин-2-она (90,4 мг, 452 мкмоль) добавляли диглим (4 мл). Сосуд герметично закрывали покрытым тефлоном колпачком; смесь продували N<sub>2</sub> в течение 10 мин. Затем линию N<sub>2</sub> удаляли и сосуд нагревали при 170°C в течение 12 ч. Преобразование составляло около 20%. Другую партию (2-хлор-2,2-дифторацетил)оксинатрия (689 мг, 4,52 ммоль) добавляли к сосуду, продували еще 10 мин и нагревали при 170°C в течение 12 ч. Процесс повторяли еще два раза, чтобы довести реакцию до завершения. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаточное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан/EtOAc = 10/1) с получением 3-бром-1-(2,2-дифторциклопропил)пиридин-2-она (53,0 мг, 212 мкмоль, выход 46,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 251,7$  [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия с: Сосуд заполняли 3-бром-1-(2,2-дифторциклопропил)пиридин-2-оном (53,0 мг, 212 мкмоль), трет-бутоксидом натрия (40,7 мг, 424 мкмоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5,82 мг, 6,36 мкмоль), [1-(2-дифенилфосфанил-1-нафтил)-2-нафтил]-дифенилфосфаном (10,6 мг, 16,9 мкмоль). Сосуд закрывали по-

крытым тефлоном колпачком и продували  $N_2$ . В сосуд добавляли дифенилметанимин (46,1 мг, 254 мкмоль, 42,6 мкл) и толуол (2,00 мл). Полученную смесь нагревали при  $100^\circ C$  в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита, элюировали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% гептан:EtOAc) с получением 3-(бензгидрилиденамино)-1-(2,2-дифторциклопропил)пиридин-2-она (23,1 мг, 65,9 мкмоль, выход 31,1%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия d: К раствору 3-(бензгидрилиденамино)-1-(2,2-дифторциклопропил)пиридин-2-она (23,1 мг, 65,9 мкмоль) в DCM (0,5 мл) и MeOH (0,5 мл) добавляли HCl (4M, 82 мкл) в диоксане. Смесь перемешивали при  $22^\circ C$  в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и использовали в неочищенном виде как есть. ЖХМС  $m/z = 186,9 [M+H]^+$ .

Получение 61: рац-(транс)-3-Амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он



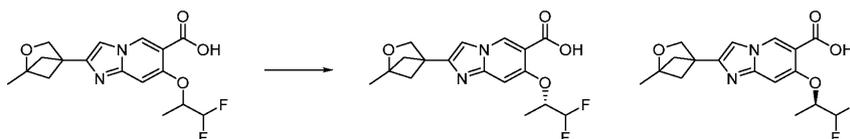
Стадия a: в сосуде объемом 30 мл смесь рацемического (транс)-2-фторциклопропанамина гидрохлорида (279 мг, 2,50 ммоль), диметил-2-[(E)-3-метоксипроп-2-енилиден]пропандиоата (500 мг, 2,50 ммоль) и триэтиламина (278 мг, 2,75 ммоль, 383 мкл) в MeOH (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток разделяли между дихлорметаном и водой. Органический слой отделяли, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением диметил-рацемического (E)-2-(транс)-3-((2-фторциклопропил)амино)аллилиден)малоната. Неочищенный материал растворяли в этаноле (3 мл), затем добавляли твердый KOH (263 мг, 4,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и затем нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После этого полученную смесь выпаривали в вакууме, остаток растворяли в воде и нейтрализовали с помощью конц. HCl. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл  $\times$  3) и объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали с получением остаточного масла. Его очищали с помощью масс-направленной ВЭЖХ с получением метил-1-транс-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (257 мг, 1,22 ммоль, выход 48,6%) в виде бесцветной пленки. ЖХМС  $m/z = 211,9 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 1,51 (ддд,  $J=11,07, 8,82, 7,22, 6,27$  Гц, 1H) 1,69-1,82 (м, 1H) 3,69-3,80 (м, 1H) 3,85 (с, 3H) 4,74-4,92 (м, 1H) 6,42 (т,  $J=7,03$  Гц, 1H) 7,79 (д,  $J=6,78, 2,01$  Гц, 1H) 8,21 (д,  $J=7,28, 2,26$  Гц, 1H).

Стадия b: NaOH (97,2 мг, 2,43 ммоль) добавляли к смеси метил-1-транс-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (257 мг, 1,22 ммоль) в THF (2 мл) и MeOH (2 мл) при к.т. и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь сушили в вакууме с получением рацемической 1-транс-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты в виде натриевой соли. Материал использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия c: к раствору 1-транс-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (50,0 мг, 253 мкмоль) в t-BuOH (3 мл) добавляли DPPA (105 мг, 380 мкмоль, 82,0 мкл) и триэтиламин (51,3 мг, 507 мкмоль, 70,7 мкл). Смесь перемешивали при  $90^\circ C$  в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 20/1-5/1) с получением рацемического трет-бутил-(1-транс-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (57,8 мг, 215 мкмоль, выход 84,9%) в виде желтого масла. ЖХМС  $m/z = 269,1 [M+H]^+$ .

Стадия d: к раствору рацемического трет-бутил-(1-транс-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (142 мг, 527 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли HCl (4 M в диоксане, 659 мкл). Смесь перемешивали при  $22^\circ C$  в течение 14 ч. Растворитель удаляли с получением рац-(транс)-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она, который использовали без дополнительной очистки.

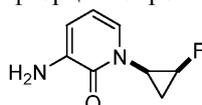
Получение 62A и B: (S)-7-((1,1-Дифторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота и (R)-7-((1,1-дифторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота



[абсолютная стереохимия задана произвольно]

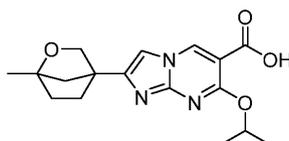
Рацемическую 7-((1,1-дифторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту получали из рацемического 1,1-дифторпропан-2-ола в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 36, и очищали с помощью СФХ: CHIRALPAK AD-H 30×250 мм, 5 мкм, способ: 20% IPA с 0,1% DEA в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 60 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) с получением Пик 1: (S)-7-((1,1-дифторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (э. и. больше 99%). ЖХМС m/z = 353,4 [M+H]<sup>+</sup>. Стереохимия задана произвольно. Пик 2: (R)-7-((1,1-дифторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (э. и. 96%), ЖХМС m/z = 353,4 [M+H]<sup>+</sup>. Стереохимия задана произвольно.

Получение 63: рац-(Цис)-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он



Цис-рацемический 3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он получали из (цис)-2-фторциклопропан-1-амината таким же образом, как описано в получении 61. ЖХМС (ЭИР) m/z 165,2 (M+H)<sup>+</sup>.

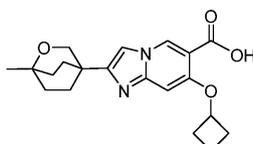
Получение 64: 7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота



Часть А: Смесь 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она [получение 15] (560 мг, 2,40 ммоль), изопропил-2-амино-4-изопропокси-пиримидин-5-карбоксилата [получение 10] (479 мг, 2,0 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (504 мг, 6,0 ммоль) в MeCN (6,0 мл) и толуоле (4,0 мл) нагревали при 90°C всю ночь. Охлажденную смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc/гептаном (50/50-100/0), с получением изопропил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 1,39 (д, 6H), 1,45 (д, 6H), 1,47 (с, 3H), 1,76-2,21(м, 6H), 3,91 (д, 1H), 4,04 (дд, 1H), 5,23 (тд, 1H), 5,52 (квин., 1H), 7,48 (с, 1H), 9,15 (с, 1H).

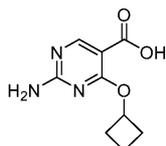
Часть В: Раствор изопропил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (275 мг, 0,736 ммоль) в 1 М NaOH (736 мкл), THF (2,0 мл) и MeOH (2,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь подкисляли до pH 3 с использованием 1н HCl, раствор выпаривали при пониженном давлении и твердое вещество лиофилизировали с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде белого порошка. ЖХМС m/z = 332,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение 65: 7-Циклбутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота



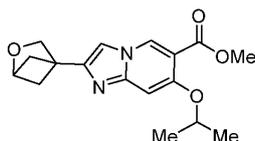
Указанное в заголовке соединение получали способом, подобным тому, что описан для получения 64, начиная с 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)этан-1-она [получение 13] и метил-6-амино-4-циклбутокси-никотината [получение 9], с получением беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z = 346,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение 66: 2-Амино-4-циклбутокси-пиримидин-5-карбоновая кислота



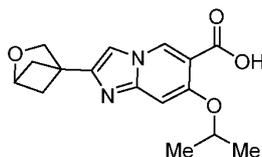
К суспензии метил-2-амино-4-циклобутоксипиридин-5-карбоксилата [получение 52] (10,7 г, 47,8 ммоль) в MeOH добавляли водн. раствор NaOH (2,87 г, 71,7 ммоль в 50 мл воды). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 5 ч. По завершении реакции смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой и подкисляли лимонной кислотой. Осажденное твердое вещество собирали, промывали водой, ополаскивали MeOH и сушили с получением 2-амино-4-циклобутоксипиридин-5-карбоновой кислоты (6,3 г, 63%), которую использовали без дополнительной очистки.

Получение 67: Метил-2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат



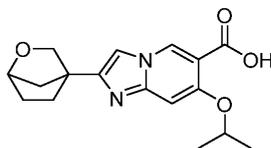
Смесь метил-6-амино-4-изопропоксиникотината [получение 2] (1,30 г, 6,18 ммоль), 1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2-бромэтан-1-она [получение 20] (1,52 г, 7,42 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (623 мг, 7,42 ммоль) в MeCN (25 мл) и толуоле (25 мл) нагревали в герметичной пробирке при 90°C в течение 14 ч. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали досуха в вакууме с получением метил-2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата в виде желтого масла (1,65 г). ЖХМС m/z = 317,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение 68: 2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота



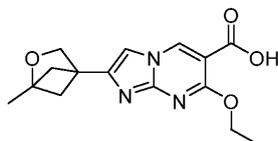
Смесь метил-2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата [получение 67] (1,65 г, 5,22 ммоль), LiOH·H<sub>2</sub>O (218,8 мг, 5,22 ммоль) в THF (50 мл) и воде (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. THF удаляли в вакууме, добавляли H<sub>2</sub>O (50 мл) и активированный уголь (1 г) и смесь фильтровали. Фильтрат подкисляли конц. HCl до pH 3-4 и остаток фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе с получением 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (1,30 г, выход 76,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 303,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение 69: 2-(2-Оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали способом, подобным описанному для 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 64], за исключением того, что начинали с 1-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2-бромэтан-1-она [получение 14] вместо 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она. ЖХМС m/z = 317,1 [M+H]<sup>+</sup>.

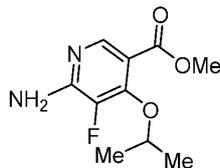
Получение 70: 7-Этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали способом, подобным описанному для 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 64], за исключением того, что начинали с 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она

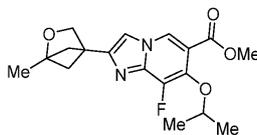
[получение 12] вместо 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она. ЖХМС  $m/z = 304,1 [M+H]^+$ .

Получение 71: Метил-6-амино-5-фтор-4-изопропоксиникотинат



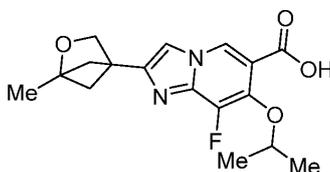
1-Хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониябицикло[2.2.2]октана бис(тетрафторборат) (2,53 г, 7,14 ммоль) добавляли к раствору метил-6-амино-4-изопропоксиникотината [получение 2] (500 мг, 2,38 ммоль) в  $CHCl_3$  (12 мл) и воде (12 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Слои разделяли, органическую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

Получение 72: Метил-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат



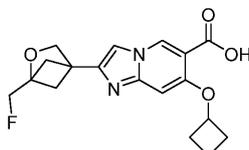
Смесь метил-6-амино-5-фтор-4-изопропоксиникотината [получение 71] (140 мг, 0,613 ммоль), 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она [получение 12] (134 мг, 0,613 ммоль) и  $NaHCO_3$  (155 мг, 1,84 ммоль) в  $EtOH$  (1,5 мл) нагревали при  $80^\circ C$  в течение 18 ч. Охлажденную смесь наносили в сухом виде на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением метил-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (100 мг, выход 46,8%). ЖХМС  $m/z = 349,0 [M+H]^+$ .

Получение 73: 8-Фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота



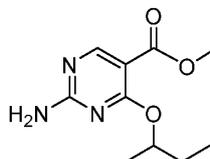
Смесь метил-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата [получение 72] (110 мг, 0,280 ммоль) в  $MeOH$  (932 мкл),  $H_2O$  (932 мкл) и  $THF$  (932 мкл) обрабатывали  $LiOH$  (20,1 мг, 0,839 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Раствор подкисляли и выпаривали при пониженном давлении с получением 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты. ЖХМС  $m/z = 335,0 [M+H]^+$ .

Получение 74: 7-Циклобутокси-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота



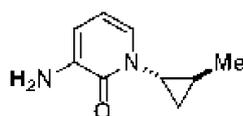
Указанное в заголовке соединение получали способом, подобным тому, что описан для получения 64, начиная с 2-бром-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она [получение 19] и метил-6-амино-4-циклобутоксиникотината [получение 9], с получением беловатого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 357,2 [M+H]^+$ .

Получение 75: Метил-2-амино-4-(втор-бутоксипиримидин-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение, метил-2-амино-4-(втор-бутоксипиримидин-5-карбоксилат, синтезировали способом, подобным тому, что описан для получения 11а, но начиная с рацемического 2-бутанола вместо (R)-бутан-2-ола.

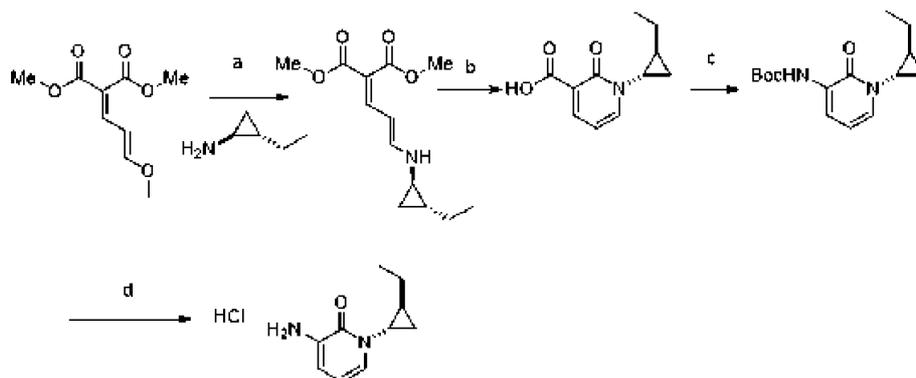
Получение 76: Транс-рацемический 3-амино-1-(2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид



рацемический

Транс-рацемический 3-амино-1-(2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид получали из транс-2-метилциклопропан-1-амин гидрохлорида способом, подобным тому, что описан для получения 61. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  169,0  $[M+H]^+$ .

Получение 77: Транс-3-амино-1-(2-этилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид



транс смесь

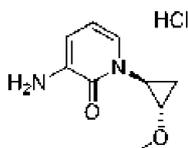
Стадия а: К раствору диметил(Е)-2-(3-метоксиаллилиден)малоната (500 мг, 2,50 ммоль) и транс-2-этилциклопропан-1-амин (212,67 мг, 1,75 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли TEA (278,01 мг, 2,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением транс-диметил-2-((Е)-3-(2-этилциклопропил)амино)аллилиден)малоната (600 мг, выход 95%) в виде желтого масла. ЖХМС  $m/z$  = 253,9  $[M+H]^+$

Стадия b: К раствору транс-диметил-2-((Е)-3-(2-этилциклопропил)амино)аллилиден)малоната (600 мг, 2,37 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли KOH (212,25 мг, 3,79 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Водную фазу доводили до pH = 3 с использованием водн. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением транс-1-(2-этилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (500 мг, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $m/z$  = 207,4  $[M+H]^+$ .

Стадия с: К раствору транс-1-(2-этилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 1,21 ммоль) в t-BuOH (15 мл) добавляли DPPA (498,01 мг, 1,81 ммоль) и TEA (366,23 мг, 3,62 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью Combiflash® (PE/EtOAc = 3/1) с получением транс-трет-бутил(1-(2-этилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (180 мг, выход 51%) в виде желтого масла. ЖХМС  $m/z$  = 279,0  $[M+H]^+$ .

Стадия d: К раствору транс-трет-бутил(1-(2-этилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (180 мг, 0,641 ммоль) добавляли HCl/диоксан (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением транс-3-амино-1-(2-этилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (115 мг, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $m/z$  = 179,0  $[M+H]^+$ .

Получение 78: Транс-3-амино-1-(2-метоксициклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид

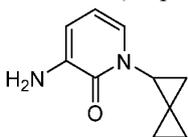


транс смесь

Транс-3-амино-1-(2-метоксициклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид получали в виде желтого твердого вещества, 160 мг, из диметил(Е)-2-(3-метоксиаллилиден)малоната и транс-2-метоксициклопропан-1-амин в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 77. ЖХМС  $m/z$

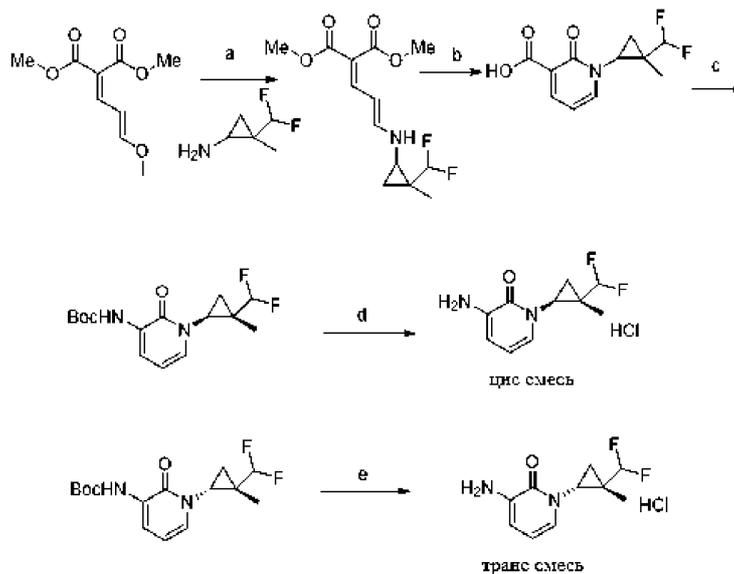
= 180,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение 79: 3-Амино-1-(спиро[2.2]пентан-1-ил)пиридин-2(1H)-он



3-Амино-1-(спиро[2.2]пентан-1-ил)пиридин-2(1H)-он получали из спиро[2.2]пентан-1-амина гидрохлорида и диметил(Е)-2-(3-метоксиаллилиден)малоната в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 77.

Получения 80 и 81: Цис-3-амино-1-(2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид и транс-3-амино-1-(2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид



[стереохимия задана произвольно]

Стадия а: К раствору диметил(Е)-2-(3-метоксиаллилиден)малоната (500 мг, 2,50 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 2-(дифторметил)-2-метилциклопропан-1-амина гидрохлорид (393,6 мг, 2,50 ммоль) и ТЕА (505,47 мг, 5,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением диметил-2-((Е)-3-((2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)амино)аллилиден)малоната (640 мг, выход 89%), который использовали сразу в следующей реакции. ЖХМС  $m/z = 289,8 [M+H]^+$ .

Стадия b: К раствору диметил-2-((Е)-3-((2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)амино)аллилиден)малоната (640 мг, 2,21 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли KOH (198,61 мг, 3,54 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который разбавляли водой (30 мл), и pH доводили до 4 водн. HCl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (450 мг, выход 83,6%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 14,07 (с, 1H), 8,55 (дд, J=2,0, 7,0 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=2,0, 6,5 Гц, 1H), 6,60 (т, J=7,0 Гц, 1H), 6,11-5,87 (м, 1H), 1,73 (т, J=7,7 Гц, 1H), 1,35-1,32 (м, 1H), 1,29-1,21 (м, 1H), 1,01 (с, 3H).

Стадия с: К раствору 1-(2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (450 мг, 1,85 ммоль) в t-BuOH (20 мл) добавляли ТЕА (561,69 мг, 5,55 ммоль) и DPPA (763,80 мг, 2,78 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали NH<sub>4</sub>Cl (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EtOAc=1:0 -1:1) с получением:

Пик 1, цис-трет-Бутил(1-(2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата [стереохимия задана произвольно] (190 мг, выход 32,7%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 7,99 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 6,87 (дд, J=2,0, 7,0 Гц, 1H), 6,23 (т, J=7,0 Гц, 1H), 6,03-5,80 (м, 1H), 3,50 (дд, J=5,5, 8,0 Гц, 1H), 1,58 (дд, J=7,0, 8,0 Гц, 1H), 1,51 (с, 9H), 1,08-1,04 (м, 1H), 0,96 (с, 3H) и

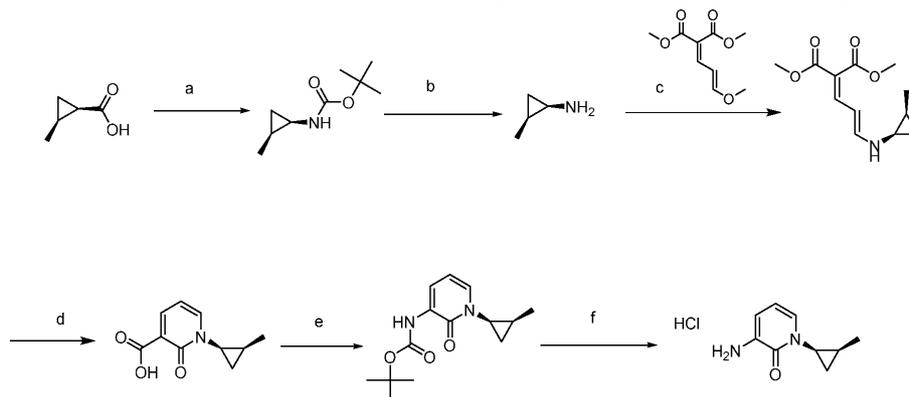
Пик 2: транс-трет-бутил(1-(2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата [стереохимия задана произвольно], (35 мг, выход 6,02%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 9,92 (д, J=6,5 Гц, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,87 (дд, J=1,5, 7,0 Гц, 1H), 8,16 (т, J=7,0 Гц,

1H), 7,57-7,34 (м, 1H), 5,20-5,17 (м, 1H), 3,53-3,50 (м, 1H), 3,47 (с, 9H), 3,38 (с, 3H), 3,18 (т, J=7,5 Гц, 1H).

Стадия d: К цис-трет-бутил(1-(2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамату (190 мг, 604,5 мкмоль) добавляли HCl/диоксан (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли EtOAc (10 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре выпаривали в вакууме с получением цис-3-амино-1-(2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (100 мг, выход 66,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 214,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия e: К транс-трет-бутил(1-(2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамату (35,0 мг, 111,35 мкмоль) добавляли HCl/диоксан (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением транс-3-амино-1-(2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (27,91 мг, неочищенный). ЖХМС m/z = 214,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение 82: 3-Амино-1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид



Стадия a: К раствору (1R,2S)-2-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты (2,16 г, 21,58 ммоль) в t-BuOH (20 мл) добавляли DPPA (6,53 г, 23,73 ммоль) и TEA (7,20 г, 71,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 72 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли нас. водн. раствор NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 15/1-5/1) с получением трет-бутил((1R,2S)-2-метилциклопропил)карбамата (2,7 г, выход 73,1%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 4,56 (шир. с, 1H), 2,54 (шир. с, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,06 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,97-0,82 (м, 2H), 0,10-0,02 (м, 1H).

Стадия b: К раствору трет-бутил((1R,2S)-2-метилциклопропил)карбамата (2,7 г, 15,77 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S)-2-метилциклопропан-1-амин гидрохлорида (1,1 г, выход 64,9%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 8,45 (шир. с, 2H), 2,54-2,49 (м, 1H), 1,21 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,10-0,99 (м, 1H), 0,93-0,85 (м, 1H), 0,57-0,50 (м, 1H).

Стадия c: К раствору (1R,2S)-2-метилциклопропан-1-амин гидрохлорида (1,1 г, 10,22 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли диметил-(E)-2-(3-метоксиаллилиден)малонат (3,07 г, 15,34 ммоль) и TEA (3,10 г, 30,67 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 5/1 - 1/1) с получением диметил-2-((E)-3-((1R,2S)-2-метилциклопропил)амино)аллилиден)малоната (750 мг, выход 30,7%) в виде желтого масла.

ЖХМС m/z = 240,0 [M+H]<sup>+</sup>.

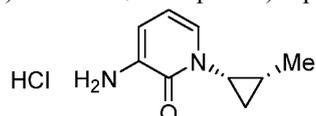
Стадия d: Смесь диметил-2-((E)-3-((1R,2S)-2-метилциклопропил)амино)аллилиден)малоната (750 мг, 3,13 ммоль) в EtOH (5 мл) и KOH (299,0 мг, 5,33 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 1 ч и при 90°C в течение еще 2 ч. Полученную смесь выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде (10 мл) и pH доводили до 4-5 с помощью 1 М HCl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3), органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (580 мг, выход 95,8%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 14,33 (с, 1H), 8,52 (д, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=6,8, 2,0 Гц, 1H), 6,54 (т, J=7,0 Гц, 1H), 3,52-3,46 (м, 1H), 1,56-1,50 (м, 1H), 1,38-1,31 (м, 1H), 0,88 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,78-0,73 (м, 1H).

Стадия e: К смеси 1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (580 мг, 3,0 ммоль) в t-BuOH (3 мл) и TEA (455,67 мг, 4,50 ммоль) добавляли DPPA (991,41 мг, 3,60 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Добавляли воду (20 мл) и смесь

экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 5/1-1/1) с получением трет-бутил-1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (460 мг, выход 58,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 265,0 [M+H]<sup>+</sup>

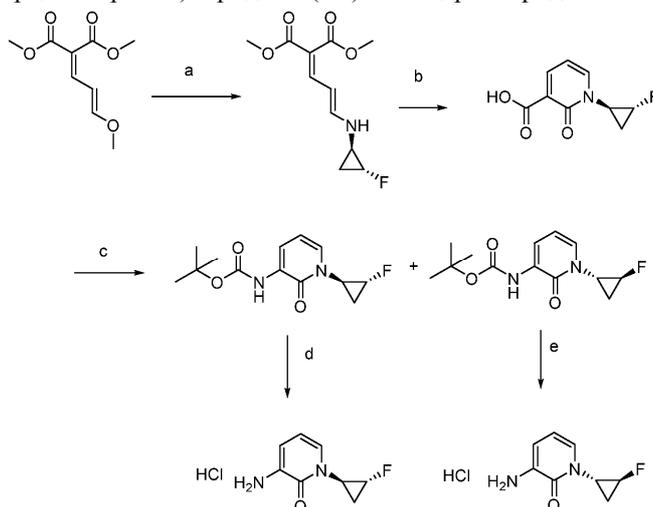
Стадия f. Смесь трет-бутил-1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (600 мг, 2,27 ммоль) в диоксане (5 мл) и HCl/диоксане (4 М, 10 мл) перемешивали при 40°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (9 мл) и MeCN (3 мл), затем лиофилизировали с получением 3-амино-1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (416 мг, выход 91,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 165,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение 83: 3-Амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид



3-Амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид получали в виде желтого твердого вещества из (1S,2R)-2-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты согласно стадиям, описанным в получении 82. ЖХМС m/z = 165,2 [M+H]<sup>+</sup>. (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 7,66-7,71 (м, 2H), 6,37-6,44 (м, 1H), 3,42-3,46 (м, 1H), 1,41-1,53 (м, 1H), 1,26-1,33 (м, 1H), 0,85-0,91 (м, 1H), 0,83 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Получения 84А и 85А. 3-Амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид и 3-амино-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид



[стереохимия задана произвольно]

Стадия а. К раствору диметил(Е)-2-(3-метоксиаллилиден)малоната (4,99 г, 24,92 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли транс-2-фторциклопропанамин (2,78 г, 24,92 ммоль), ТЕА (5,04 г, 49,85 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением транс-диметил-2-((Е)-3-((2-фторциклопропил)амино)аллилиден)малоната (6,8 г, неочищенного) в виде желтого масла и его использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия b. К раствору транс-диметил-2-((Е)-3-((2-фторциклопропил)амино)аллилиден)малоната (6,7 г, 27,55 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли КОН (2,47 г, 44,07 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 5 с использованием 1 М HCl, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением транс-1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (4 г, неочищенной) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z = 197,6 [M+H]<sup>+</sup>

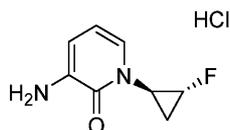
Стадия с. К раствору транс-1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (4 г, 20,29 ммоль) в t-BuOH (100 мл) добавляли DPPA (8,37 г, 30,43 ммоль) и ТЕА (6,16 г, 60,86 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, а затем добавляли воду (300 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл × 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью CombiFlash® (PE/EtOAc = 1/1) и продукт дополнительно очищали с помощью СФХ (колонок: ChiralPak AD-3 150×4,6 мм внутр. диаметр, 3 мкм, подвижная фаза: А:

CO<sub>2</sub> В:этанол (0,05% DEA), градиент: от 5% до 40% В за 4,5 мин, скорость потока: 2,5 мл/мин, темп. колонки: 40°C) с получением трет-бутил(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (560 мг, выход 9,8%). RT = 2,555 мин. ЖХМС m/z = 268,1 [M+H]<sup>+</sup> и трет-бутил(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (560 мг, выход 9,8%) в виде коричневого твердого вещества. RT = 2,842 мин. ЖХМС m/z = 268,1 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия d. трет-Бутил(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамат (560 мг, 2,09 ммоль) растворяли в HCl/диоксане (30 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 3-амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (стереохимия задана произвольно), (400 мг, выход 93,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 168,9 [M+H]<sup>+</sup>.

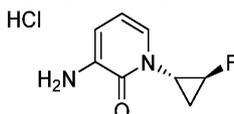
Стадия e. трет-Бутил(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамат (560 мг, 2,09 ммоль) растворяли в HCl/диоксане (30 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 3-амино-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (400 мг, выход 93,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 168,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение 84В: 3-Амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид



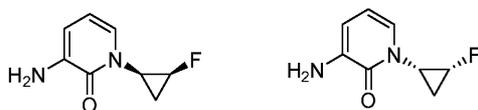
3-Амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид получали из (1R,2R)-2-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты согласно стадий, описанных в получении 82.

Получение 85В: 3-Амино-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид



3-Амино-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид получали из (1S,2S)-2-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты согласно стадиям, описанным в получении 82

Получения 86А и 87А. 3-Амино-1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он и 3-амино-1-((1S,2R)-2-(фторциклопропил)пиридин-2(1H)-ОН



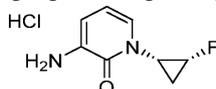
[стереохимия задана произвольно]

Цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 63) дополнительно очищали с помощью СФХ с использованием CHIRALPAK IG 30x250 мм, 5 мкм, способ: 30% EtOH с/0,1% DEA в CO<sub>2</sub>, (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40°C) с получением:

Пик 1: 3-амино-1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она (стереохимия задана произвольно). ЖХМС m/z = 169,1 [M+H]<sup>+</sup>

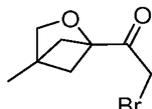
Пик 2: 3-амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она (стереохимия задана произвольно). ЖХМС m/z = 169,1 [M+H]<sup>+</sup>

Получения 87В: 3-амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид



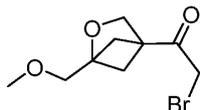
3-Амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид получали из (1S,2R)-2-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты согласно стадиям, описанным в получении 82. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 7,57-7,60 (м, 1H), 7,47-7,51 (м, 1H), 6,28 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,88-5,13 (м, 1H), 3,33-3,44 (м, 1H), 1,52-1,66 (м, 1H), 1,37-1,51 (м, 1H).

Получение 88: 2-Бром-1-(4-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)этан-1-он



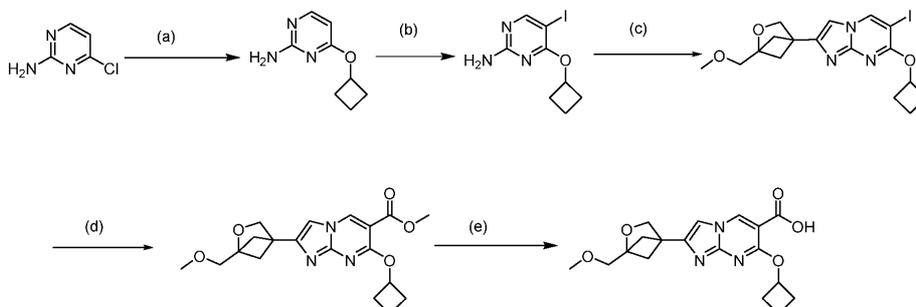
2-Бром-1-(4-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)этан-1-он получали из 4-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 13.

Получение 89: 2-Бром-1-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он



2-Бром-1-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-он получали из 1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, подобной описанной в получении 13.

Получение 90: 7-Циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота



Стадия а: К раствору циклобутанола (2,23 г, 30,88 ммоль) в THF (3 мл) добавляли NaH (1,24 г, 30,88 ммоль, чистота 60%) при 0°C и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли 4-хлорпиримидин-2-амин (1 г, 7,72 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакцию гасили водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл × 3), объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Combiflash® (PE/EtOAc = 20/1-10/1) с получением 4-циклобутокси-2-амина (800 мг, выход 56,5%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР: (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 7,94 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,46 (с, 2H), 5,94 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,10-5,04 (м, 1H), 2,50-2,35 (м, 2H), 2,04-2,00 (м, 2H), 1,60-1,58 (м, 1H), 1,57-1,54 (м, 1H).

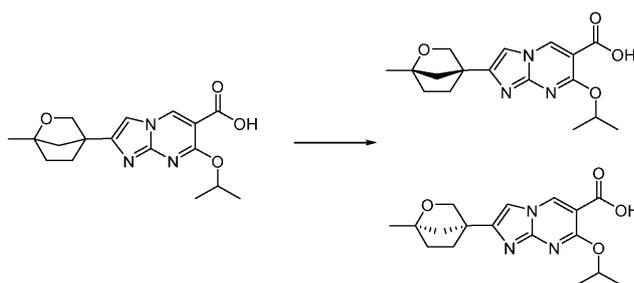
Стадия b: К раствору 4-циклобутокси-2-амина (800 мг, 4,84 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли NIS (980,61 мг, 4,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водн. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Combiflash® (PE/EtOAc = 5/1-1/1) с получением 4-циклобутокси-5-йодпиримидин-2-амина (600 мг, выход 42,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 291,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия c: К раствору 4-циклобутокси-5-йодпиримидин-2-амина (616,15 мг, 2,47 ммоль) и 2-бром-1-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она (600 мг, 2,06 ммоль) в t-BuOH (10 мл) добавляли NaHCO<sub>3</sub> (346,31 мг, 4,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Combiflash® (PE/EtOAc = 1:1) с получением 7-циклобутокси-6-йод-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидина (400 мг, выход 44,0%) в виде желтого масла. ЖХМС m/z = 442,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия d: К раствору 7-циклобутокси-6-йод-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидина (400 мг, 0,907 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли TEA (917,28 мг, 9,06 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (66,33 мг, 0,091 ммоль), смесь дегазировали CO и перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 фунт/кв. дюйм) в течение 48 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью Combiflash® (PE/EtOAc=1/1) с получением метил-7-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (350 мг, выход 93,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 374,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия e: К раствору метил-7-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (350 мг, 0,744 ммоль) в воде (3 мл) и MeOH (3 мл) добавляли LiOH (80,55 мг, 3,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли водой (10 мл) и значение pH доводили с использованием водн. HCl (1 M) до pH=3. Смесь лиофилизировали с получением 7-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (неочищенной) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 360,1 [M+H]<sup>+</sup>.

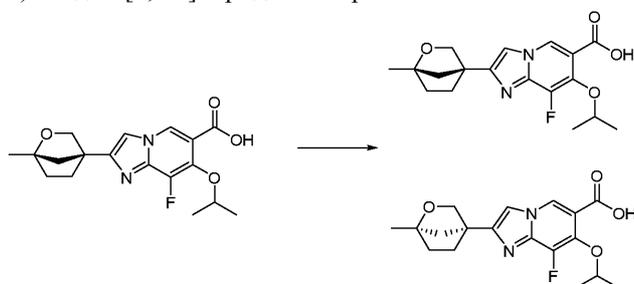
Получения 91 и 92: 7-Изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота и 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота



[стереохимия задана произвольно]

7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновую кислоту (получение 64, 800 мг, 2,41 ммоль) очищали с помощью СФХ (колонка: Chiralpak IC-3 100 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub> В: 40% EtOH (0,05% DEA); скорость потока: 2,8 мл/мин; темп. колонки: 35°C; АВРР: 1500 фунт/кв. дюйм) с получением 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (345 мг, выход 43%) и 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (380 мг, выход 47%), обе в виде коричневых твердых веществ.

Получения 93 и 94: 8-Фтор-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота и 8-фтор-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота



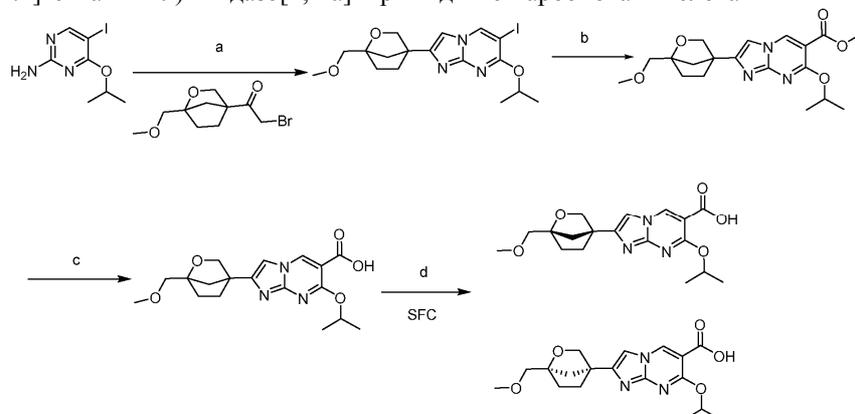
[стереохимия задана произвольно]

8-Фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновую кислоту (пример 67 и 68, стадия с, 500 мг, 1,44 ммоль) очищали с помощью преп.-СОХ:DAICEL CHIRALPAK AY-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм), 40°C; подвижная фаза: 40% 0,05% DEA/IPA с получением:

Пик 1: 8-фтор-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [стереохимия задана произвольно] (200 мг, время удерживания = 3,719 мин) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 349,1 [M+H]<sup>+</sup> и

Пик 2: 8-фтор-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [стереохимия задана произвольно] (200 мг, время удерживания = 3,967 мин) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 349,3 [M+H]<sup>+</sup>

Получения 95 и 96: 7-Изопропокси-2-((1S,4R)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота и 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота



[стереохимия задана произвольно]

Стадия а: К раствору 2-бром-1-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она (получение 18, 530,31 мг, 1,90 ммоль) и 5-йод-4-изопропокси-2-амино-пиримидина (500 мг, 1,90 ммоль) в t-BuOH (20 мл) добавляли NaHCO<sub>3</sub> (319,27 мг, 3,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью Combiflash®

(PE/EtOAc = 1/1) с получением 6-йод-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидина (700 мг, выход 83,1%) в виде желтого масла. ЖХМС  $m/z = 444,0 [M+H]^+$ .

Стадия b: К раствору 6-йод-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидина (700 мг, 1,58 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли ТЕА (2,2 мл, 15,79 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (115,55 мг, 0,158 ммоль), смесь дегазировали CO, а затем перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 фунт/кв. дюйм) в течение 48 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью CombiFlash® (PE/EtOAc = 1/1) с получением метил-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (500 мг, выход 84,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 376,2 [M+H]^+$ .

Стадия c: К раствору метил-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (500 мг, 1,33 ммоль) в воде (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли NaOH (159,8 мг, 4,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который разбавляли водой (10 мл), и pH доводили до 3 с использованием 1 M HCl. Смесь лиофилизировали с получением 7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (500 мг, выход 98,7%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 362,1 [M+H]^+$ .

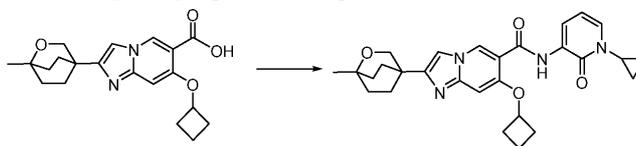
Стадия d: 7-Изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновую кислоту (500 мг, 1,31 ммоль) очищали с помощью преп.-СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AY-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм), 40°C; подвижная фаза: 40% 0,05% DEA/IPA с получением:

Пик 1: 7-Изопропокси-2-((1S,4R)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [стереохимия задана произвольно] (150 мг, выход 30,0%, время удерживания = 1,96 мин). ЖХМС  $m/z = 362,2 [M+H]^+$ .

Пик 2: 7-Изопропокси-2-((1R,4S)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [стереохимия задана произвольно] (150 мг, выход 30,0%, время удерживания = 2,10 мин) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 362,1 [M+H]^+$ .

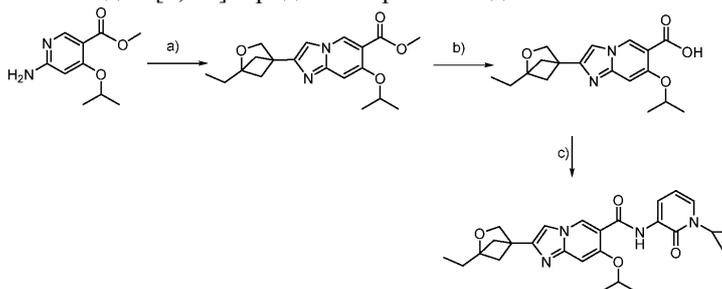
#### Примеры

Пример 1. 7-Циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



EtOAc раствор ТЗР® (0,42 ммоль, 250 мкл, 50% масс/масса) добавляли к 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоте [получение 65] (30 мг, 0,084 ммоль) и 3-амино-1-циклопропил-пиримидин-2-ону (15 мг, 0,10 ммоль, гидрохлорид) в пиридине (1,0 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD 19×100 мм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H<sub>2</sub>O, модификатор: 0,1% NH<sub>4</sub>OH) с получением 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (16,2 мг, выход 39%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  488,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,89-0,96 (м, 2H) 1,03-1,08 (м, 2H) 1,10 (с, 3H) 1,74-1,89 (м, 5H) 1,91-2,01 (м, 3H) 2,03-2,10 (м, 2H) 2,55-2,65 (м, 5H) 3,92 (с, 2H) 5,21 (шир. т, J=7,02 Гц, 1H) 6,16-6,41 (м, 1H) 7,04 (с, 1H) 7,38 (дд, J=6,71, 1,83 Гц, 1H) 8,04 (с, 1H) 8,46 (дд, J=7,32, 1,83 Гц, 1H) 9,41 (с, 1H) 10,68 (с, 1H).

Пример 2. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-2-(1-этил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



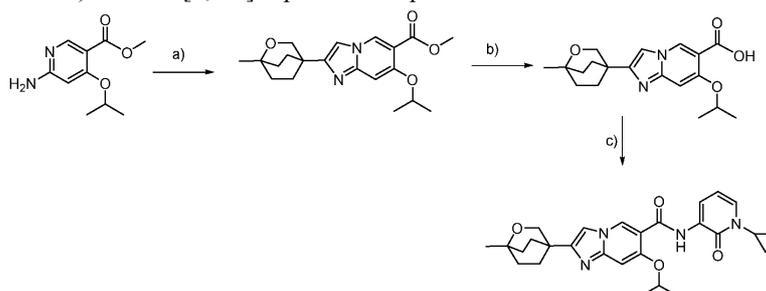
Стадия a: Смесь метил-6-амино-4-изопропоксииникотината [получение 2] (300 мг, 1,43 ммоль), 2-бром-1-(1-этил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этанона (333 мг, 1,43 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (359 мг, 4,28 ммоль) в MeCN (2,3 мл) и толуоле (3,4 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Добавляли диоксид крем-

ния и MeOH и смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (сухой ввод, 24 г, градиент 0-70% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением метил-2-(1-этил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (400 мг, 1,16 ммоль, выход 81%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  344,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия b: Смесь метил-2-(1-этил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (200 мг, 580 мкмоль) и гидрата гидроксида лития (48 г, 1,16 ммоль) в MeOH (0,2 мл), THF (1,5 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали всю ночь при комнатной температуре перед нейтрализацией 4,0 М раствором хлористоводородной кислоты в диоксане. Смесь концентрировали с получением 2-(1-этил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. Подытожено 100% выход. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  330,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия c: ТЗР (0,72 ммоль, 430 мкл, чистота 50% в EtOAc) добавляли к 2-(1-этил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоте (48 мг, 0,14 ммоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-ону (24 мг, 0,16 ммоль, гидрохлорид) в пиридине (1,0 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD 19×100 мм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H<sub>2</sub>O, модификатор: 0,1% NH<sub>4</sub>OH) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-этил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (33,9 мг, выход 50%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  463,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,90-0,93 (м, 2H) 0,94-0,97 (м, 3H) 1,03-1,08 (м, 2H) 1,54 (д, J=5,49 Гц, 6H) 1,74-1,78 (м, 4H) 2,01 (шир. д, J=3,05 Гц, 2H) 3,50 (тт, J=7,71, 3,89 Гц, 1H) 3,90 (с, 2H) 5,07 (дт, J=12,06, 5,88 Гц, 1H) 6,31 (т, J=7,02 Гц, 1H) 7,24 (с, 1H) 7,34 (дд, J=7,02, 1,53 Гц, 1H) 7,90 (с, 1H) 8,45 (дд, J=7,32, 1,83 Гц, 1H) 9,24 (с, 1H) 10,74 (с, 1H).

Пример 3. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



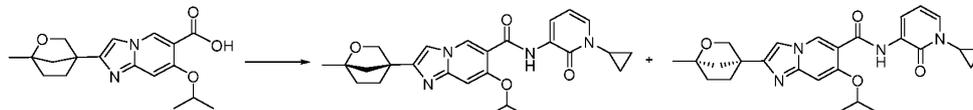
Стадия a: Смесь натрия гидрокарбоната (718 мг, 8,55 ммоль), метил-6-амино-4-изопропоксиникотината [получение 2] (600 мг, 2,85 ммоль) и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)этанона (получение 13, 704 мг, 2,85 ммоль) в MeCN (4,1 мл) и толуоле (4,1 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Добавляли диоксид кремния и MeOH и смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (сухой ввод, 24 г, градиент 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (900 мг, 2,51 ммоль, выход 88%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  359,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия b: Смесь метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (400 мг, 1,12 ммоль) и гидрата гидроксида лития (93 мг, 2,23 ммоль) в MeOH (560 мкл), THF (4,0 мл), воде (1,0 мл) перемешивали всю ночь при комнатной температуре перед нейтрализацией 4,0 М раствором хлористоводородной кислоты в диоксане. Смесь концентрировали с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. Подытожено 100% выход. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  345,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия c: ТЗР (0,55 ммоль, 330 мкл, чистота 50% в EtOAc) добавляли к 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоте (38,0 мг, 110 мкмоль) и 3-амино-1-циклопропил-пиридин-2-ону (20 мг, 0,13 ммоль, гидрохлорид) в пиридине (1,9 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD 19×100 мм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H<sub>2</sub>O, модификатор: 0,1% NH<sub>4</sub>OH) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (27 мг, выход 51%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  476,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,89-0,94 (м, 2H) 1,02-1,07 (м, 2H) 1,08 (с, 3H) 1,54 (д, J=6,10 Гц, 6H) 1,70-1,78 (м,

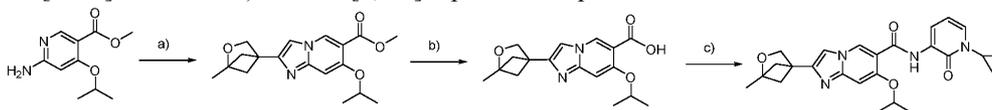
2H) 1,79-1,86 (м, 2H) 1,87-1,94 (м, 2H) 2,02-2,10 (м, 2H) 3,50 (дт,  $J=7,78, 3,74$  Гц, 1H) 3,91 (с, 2H) 5,04-5,14 (м, 1H) 6,27-6,35 (м, 1H) 7,24 (с, 1H) 7,34 (дд,  $J=7,32, 1,83$  Гц, 1H) 7,84 (шир. с, 1H) 8,44 (дд,  $J=7,32, 1,83$  Гц, 1H) 9,25 (шир. с, 1H) 10,72 (с, 1H).

Примеры 4 и 5. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид и N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



ТЗР (1,21 ммоль, 720 мкл, чистота 50% в EtOAc) добавляли к 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоте [получение 58] и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-ону (43 мг, 0,29 ммоль, гидрохлорид) в пиридине (1,6 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хиральной СФХ (CHIRAL-PAK IB 30×250 мм, 5 мкм, способ: 40% MeOH с 0,1% DEA в  $CO_2$ ; скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) с получением Пик 1, пример 4: N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-7-изопропокси-2-[(1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (24,1 мг, 46,89 мкмоль, выход 19%, стереохимия задана произвольно); ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  463,0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 0,90-0,95 (м, 2H) 1,15-1,21 (м, 2H) 1,49 (с, 3H) 1,65 (д,  $J=6,27$  Гц, 6H) 1,79-1,90 (м, 2H) 1,91-1,95 (м, 1H) 1,98-2,04 (м, 1H) 2,05-2,21 (м, 2H) 3,41-3,52 (м, 1H) 3,98 (д,  $J=6,53$  Гц, 1H) 4,11 (дд,  $J=6,53, 3,26$  Гц, 1H) 4,83 (спт,  $J=6,11$  Гц, 1H) 6,23 (т,  $J=7,15$  Гц, 1H) 6,98 (с, 1H) 7,05 (дд,  $J=7,03, 1,76$  Гц, 1H) 7,32 (с, 1H) 8,55 (дд,  $J=7,53, 1,76$  Гц, 1H) 8,97 (с, 1H) 10,78 (с, 1H), и Пик 2, пример 5: N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-7-изопропокси-2-[(1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (22,3 мг, 47,7 мкмоль, выход 19%, стереохимия задана произвольно); ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  463,0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 0,90-0,98 (м, 2H) 1,15-1,22 (м, 2H) 1,50 (с, 3H) 1,65 (д,  $J=6,02$  Гц, 6H) 1,80-1,90 (м, 2H) 1,92-1,96 (м, 1H) 1,99-2,04 (м, 1H) 2,06-2,22 (м, 2H) 3,43-3,53 (м, 1H) 3,98 (д,  $J=6,27$  Гц, 1H) 4,12 (дд,  $J=6,40, 3,39$  Гц, 1H) 4,83 (дт,  $J=12,11, 6,12$  Гц, 1H) 6,23 (т,  $J=7,28$  Гц, 1H) 6,99 (с, 1H) 7,05 (дд,  $J=6,90, 1,38$  Гц, 1H) 7,32 (с, 1H) 8,55 (дд,  $J=7,40, 1,38$  Гц, 1H) 8,97 (с, 1H) 10,78 (с, 1H).

Пример 6. N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



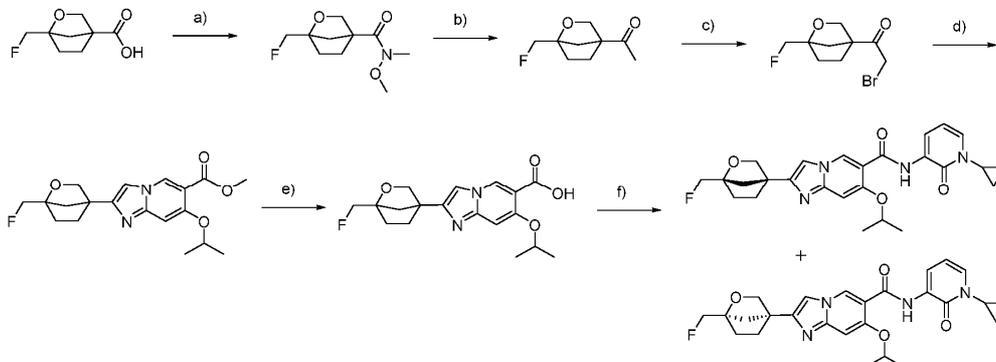
Стадия а: Смесь метил-6-амино-4-изопропоксиникотината [получение 2] (1,60 г, 7,61 ммоль), 2-бром-1-(1-этил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этанона (1,67 г, 7,6 ммоль) и  $NaHCO_3$  (1,92 г, 22,8 ммоль) в MeCN (9,5 мл) и толуоле (9,5 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Добавляли диоксид кремния и MeOH и смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (сухой ввод, 40 г, градиент 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (1,80 г, 5,45 ммоль, выход 71%). (ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  331,1 (M+H)<sup>+</sup>).

Стадия b: Смесь метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (1,35 г, 4,09 ммоль) и гидрата гидроксида лития (343 мг, 8,18 ммоль) в MeOH (1,0 мл), THF (7,4 мл) и воде (1,8 мл) перемешивали всю ночь при комнатной температуре перед нейтрализацией 4,0 М раствором хлористоводородной кислоты в диоксане. Смесь концентрировали с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. Подытожено 100% выход. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  317,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с: ТЗР (0,47 ммоль, 282 мкл, чистота 50% в EtOAc) добавляли к -изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоте (30,0 мг, 94,8 мкмоль) и 3-амино-1-циклопропил-пиридин-2-ону (18,5 мг, 0,12 ммоль, гидрохлорид) в пиридине (1,0 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Sunfire C18 100×19 мм, 5 мм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В:  $H_2O$ ; модификатор: 0,1% TFA) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (15,1 мг, 26,8 мкмоль, выход 28%, трифторуксусная кислота). ЖХМС

(ЭИР)  $m/z$  448,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. 0,88-0,99 (м, 2H) 1,01-1,11 (м, 2H) 1,46 (с, 3H) 1,58 (д, J=6,10 Гц, 6H) 1,87 (дд, J=4,27, 1,83 Гц, 2H) 2,14 (дд, J=4,27, 1,22 Гц, 2H) 3,49-3,53 (м, 1H) 3,94 (с, 2H) 5,16-5,29 (м, 1H) 6,33 (т, J=7,32 Гц, 1H) 7,32-7,42 (м, 2H) 8,13 (с, 1H) 8,44 (дд, J=7,32, 1,22 Гц, 1H) 9,41 (с, 1H) 10,66 (с, 1H).

Примеры 7 и 8: N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид и N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



Стадия а: ди(имидазол-1-ил)метанон (1,12 г, 6,89 ммоль) добавляли к 1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоте (1,0 г, 5,74 ммоль) в DCM (8,20 мл) при к.т. После перемешивания в течение 2 ч добавляли N-метоксиметанамин гидрохлорид (560 мг, 5,74 ммоль) и перемешивали при к.т. всю ночь. Смесь выливали в воду, трижды экстрагировали с помощью DCM, сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали, очищали на колонке с силикагелем (12 г, 0-100% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах) с получением 1-(фторметил)-N-метокси-N-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоксамид (600 мг, 2,76 ммоль, выход 48,0%). (ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  218,0 (M+H)<sup>+</sup>).

Стадия b: Метилитий (1,6 М, 2,16 мл) добавляли к 1-(фторметил)-N-метокси-N-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоксамиду (600 мг, 2,76 ммоль) в THF (5,5 мл) при -78°C в атмосфере азота. Через 30 мин смесь нагревали до 0°C, а затем оставляли нагреваться до к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили нас. водн. NH<sub>4</sub>Cl, трижды экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 1-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]этанона (450 мг, 2,61 ммоль, выход 94%), который использовали сразу в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия c: Диброммедь (817 мг, 3,66 ммоль) добавляли к 1-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]этанону (450 мг, 2,61 ммоль) в EtOH (6,5 мл) при к.т. Смесь нагревали при 70°C в течение 25 мин, затем охлаждали до к.т., разбавляли водой и EtOAc, трижды экстрагировали EtOAc, промывали нас. водн. NaHCO<sub>3</sub>, затем солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали с получением 2-бром-1-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]этанона (500 мг, 1,99 ммоль, выход 76%), который использовали сразу в следующей реакции без дополнительной очистки.

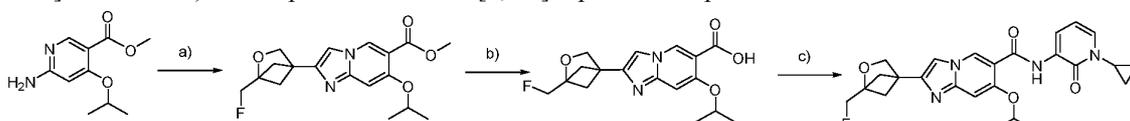
Стадия d: Смесь метил-6-амино-4-изопропoxиникотината [получение 2] (400 мг, 1,90 ммоль), 2-бром-1-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]этанона (477 мг, 1,90 ммоль), NaHCO<sub>3</sub> (479 мг, 5,71 ммоль) в ацетонитриле (2,2 мл) и толуоле (3,3 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Добавляли диоксид кремния и MeOH и смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (сухой ввод, 24 г, градиент 0-70% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением метил-2-[(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (0,50 г, выход 72%). (ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  363,0 (M+H)<sup>+</sup>).

Стадия e: Смесь метил-2-[(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (320 мг, 0,88 ммоль) и гидрата гидроксида лития (74,0 мг, 1,77 ммоль) в метаноле (275 мкл), THF (1,99 мл), воде (496 мкл) перемешивали всю ночь при комнатной температуре перед нейтрализацией 4,0 М раствором хлористоводородной кислоты в диоксане. Смесь концентрировали с получением 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. Подытожено 100% выход. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  348,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия f: ТЗР (0,47 ммоль, 282 мкл, чистота 50% в EtOAc) добавляли к 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоте и (77 мг, 0,22 ммоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-ону (36,5 мг, 0,24 ммоль) в пиридине (1,5 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью СФХ: CHIRALPAK IB 30×250 мм, 5 мкм, способ: 45% MeOH с 0,1% DEA в CO<sub>2</sub> (скорость по-

тока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) с получением Пик 1, пример 7: N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-2-[(1S,4R)-1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида (17,2 мг, выход 16%, стереохимия задана произвольно); ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  480,9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>19</sup>F ЯМР (470 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. -75,83 (с, 1F); <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. 0,88-0,97 (м, 2H) 1,15-1,22 (м, 2H) 1,66 (д, J=6,10 Гц, 6H) 1,92-2,03 (м, 3H) 2,15-2,29 (м, 3H) 3,42-3,51 (м, 1H) 4,06 (д, J=6,71 Гц, 1H) 4,16 (дд, J=6,41, 3,36 Гц, 1H) 4,61-4,69 (м, 1H) 4,71-4,79 (м, 1H) 4,85 (дт, J=12,21, 6,10 Гц, 1H) 6,24 (т, J=7,33 Гц, 1H) 7,01 (с, 1H) 7,06 (дд, J=6,71, 1,83 Гц, 1H) 7,35 (с, 1H) 8,56 (дд, J=7,33, 1,83 Гц, 1H) 8,99 (с, 1H) 10,78 (с, 1H) и Пик 2, пример 8: N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-2-[(1R,4S)-1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида (20,2 мг, выход 18,0%, стереохимия задана произвольно) ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  480,9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>19</sup>F ЯМР (470 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. -75,79 (с, 1F); <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. 0,89-0,95 (м, 2H) 1,15-1,23 (м, 2H) 1,66 (д, J=6,10 Гц, 6H) 1,91-2,03 (м, 3H) 2,12-2,28 (м, 3H) 3,43-3,49 (м, 1H) 4,05 (д, J=6,71 Гц, 1H) 4,16 (дд, J=6,41, 3,36 Гц, 1H) 4,61-4,70 (м, 1H) 4,72-4,78 (м, 1H) 4,85 (дт, J=12,21, 6,10 Гц, 1H) 6,24 (т, J=7,02 Гц, 1H) 7,01 (с, 1H) 7,06 (дд, J=6,71, 1,83 Гц, 1H) 7,35 (с, 1H) 8,56 (дд, J=7,94, 1,83 Гц, 1H) 8,99 (с, 1H) 10,78 (с, 1H).

Пример 9. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида



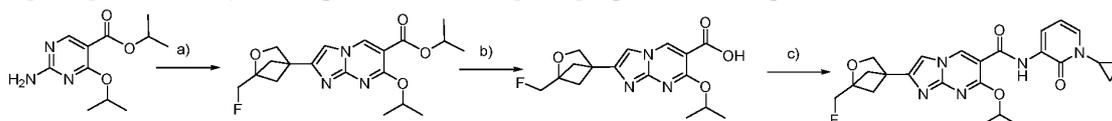
Стадия а: Смесь метил-6-амино-4-изопропоксиникотината [получение 2] (500 мг, 2,38 ммоль), 2-бром-1-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]этанона (620 мг, 2,62 ммоль), NaHCO<sub>3</sub> (599 мг, 7,14 ммоль) в ацетонитриле (2,7 мл) и толуоле (4,1 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Добавляли диоксид кремния и MeOH и смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (сухой ввод, 40 г, градиент 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением метил-2-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (650 мг, 1,87 ммоль, выход 78%). (ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  348,9 (M+H)<sup>+</sup>).

Стадия b: Смесь метил-2-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (200 мг, 574,11 мкмоль) и гидрата гидроксида лития (48,0 мг, 1,15 ммоль) в метаноле (574 мкл), THF (4,1 мл), воде (1,0 мл) перемешивали всю ночь при комнатной температуре перед нейтрализацией 4,0 М раствором хлористоводородной кислоты в диоксане. Смесь концентрировали с получением 2-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. Подытожено 100% выход. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  334,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с: ТЗР (0,57 ммоль, 338 мкл, чистота 50% в EtOAc) добавляли к 2-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоте (38 мг, 0,11 ммоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-ону (20 мг, 0,13 ммоль, гидрохлорид) в пиридине (1,0 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD 19×100 мм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H<sub>2</sub>O, модификатор: 0,1% NH<sub>4</sub>OH) с получением

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида (36,7 мг, выход 66,0%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  467,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>19</sup>F ЯМР (470 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. -74,81 (м, 1F); <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. 0,88-0,95 (м, 2H) 1,01-1,11 (м, 2H) 1,53 (д, J=6,10 Гц, 6H) 1,86 (дд, J=4,27, 1,22 Гц, 2H) 2,14 (дд, J=4,27, 1,22 Гц, 2H) 3,47-3,53 (м, 1H) 3,50 (тд, J=7,63, 3,66 Гц, 1H) 3,97 (с, 2H) 4,64-4,78 (м, 2H) 4,98-5,10 (м, 1H) 6,30 (т, J=7,32 Гц, 1H) 7,22 (с, 1H) 7,33 (дд, J=6,71, 1,83 Гц, 1H) 7,89 (с, 1H) 8,45 (дд, J=7,63, 1,53 Гц, 1H) 9,21 (с, 1H) 10,76 (с, 1H).

Пример 10. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



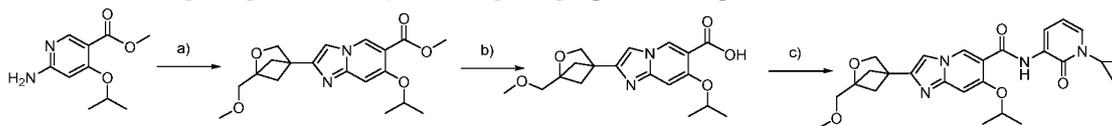
Стадия а: Смесь изопропил-2-амино-4-изопропоксипиримидин-5-карбоксилата (500 мг, 2,09 ммоль), 2-бром-1-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]этанона (544,93 мг, 2,30 ммоль), натрия гидрокарбоната (526,64 мг, 6,27 ммоль) в ацетонитриле (2,7 мл) и толуоле (4,1 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Добавляли диоксид кремния и MeOH и смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (сухой ввод, 40 г, градиент 0-100% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с

получением изопропил-2-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (500 мг, 1,32 ммоль, выход 63%) (ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  378,0 (M+H)<sup>+</sup>).

Стадия b: Смесь изопропил-2-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (160 мг, 423,94 мкмоль) и гидрата гидроксида лития (35,0 мг, 847 мкмоль) в метаноле (423 мкл), THF (3,05 мл), воде (763 мкл) перемешивали всю ночь при комнатной температуре перед нейтрализацией 4,0 М раствором хлористоводородной кислоты в диоксане. Смесь концентрировали с получением 2-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. Подытожено 100% выход. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  335,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия c: ТЗР (0,57 ммоль, 338 мкл, чистота 50% в EtOAc) добавляли к 2-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоте (38 мг, 0,11 ммоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-ону (20 мг, 0,13 ммоль, гидрохлорид) в пиридине (1,0 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD 19×100 мм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H<sub>2</sub>O, модификатор: 0,1% NH<sub>4</sub>OH) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (27,6 мг, выход 35,0%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  467,9 (M+H)<sup>+</sup>. 19F ЯМР (470 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. -74,12 (с, 1F); <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,89-0,95 (м, 2H) 1,03-1,08 (м, 2H) 1,58 (д, J=6,10 Гц, 6H) 1,85-1,94 (м, 2H) 2,19 (шир. д, J=3,05 Гц, 2H) 3,51 (тд, J=7,63, 3,66 Гц, 1H) 3,98 (с, 2H) 4,65-4,79 (м, 2H) 5,63 (квин, J=6,10 Гц, 1H) 6,29-6,37 (м, 1H) 7,36 (дд, J=7,02, 1,53 Гц, 1H) 7,84 (с, 1H) 8,43 (дд, J=7,32, 1,83 Гц, 1H) 9,55 (с, 1H) 10,68 (с, 1H).

Пример 11. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида

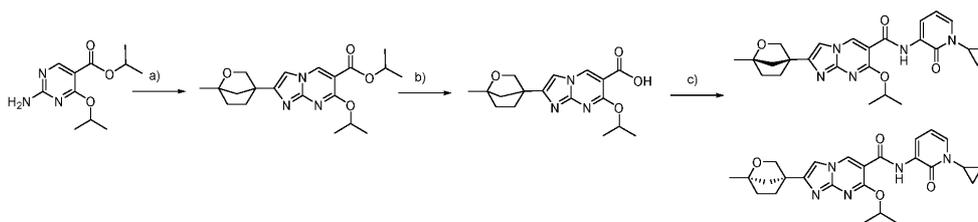


Стадия a: Смесь метил-6-амино-4-изопропоксиникотината [получение 2] (200 мг, 951 мкмоль), 2-бром-1-[1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]этанона (237 мг, 951 мкмоль), NaHCO<sub>3</sub> (239 мг, 2,85 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл) и толуоле (2,3 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Добавляли диоксид кремния и MeOH и смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (сухой ввод, 40 г, градиент 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением метил-7-изопропокси-2-[1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (300 мг, 832 мкмоль, выход 87,50%). (ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  361,0 (M+H)<sup>+</sup>).

Стадия b: Смесь метил-7-изопропокси-2-[1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (150 мг, 416 мкмоль) и LiOH·H<sub>2</sub>O (34,9 мг, 832 мкмоль) в метаноле (416 мкл), THF (3,0 мл), воде (749 мкл) перемешивали всю ночь при комнатной температуре перед нейтрализацией 4,0 М раствором хлористоводородной кислоты в диоксане. Смесь концентрировали с получением 7-изопропокси-2-[1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. Подытожено 100% выход. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  346,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия c: ТЗР (0,57 ммоль, 338 мкл, чистота 50% в EtOAc) добавляли к 7-изопропокси-2-[1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоте (48 мг, 0,14 ммоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-ону (27 мг, 0,18 ммоль, гидрохлорид) в пиридине (1,0 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD 19×100 мм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H<sub>2</sub>O, модификатор: 0,1% NH<sub>4</sub>OH) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (25,8 мг, выход 39,0%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  478,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,90-0,93 (м, 2H) 1,05 (дд, J=7,94, 1,83 Гц, 2H) 1,53 (д, J=6,10 Гц, 6H) 1,80 (дд, J=4,27, 1,83 Гц, 2H) 2,07 (дд, J=4,58, 1,53 Гц, 2H) 3,33 (с, 2H) 3,50 (тт, J=7,71, 3,89 Гц, 1H) 3,63 (с, 3H) 3,92 (с, 2H) 5,04 (дт, J=12,06, 5,88 Гц, 1H) 6,30 (т, J=7,32 Гц, 1H) 7,21 (с, 1H) 7,33 (дд, J=6,71, 1,83 Гц, 1H) 7,88 (с, 1H) 8,45 (дд, J=7,32, 1,83 Гц, 1H) 9,20 (с, 1H) 10,75 (с, 1H).

Примеры 12 и 13. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида и N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида

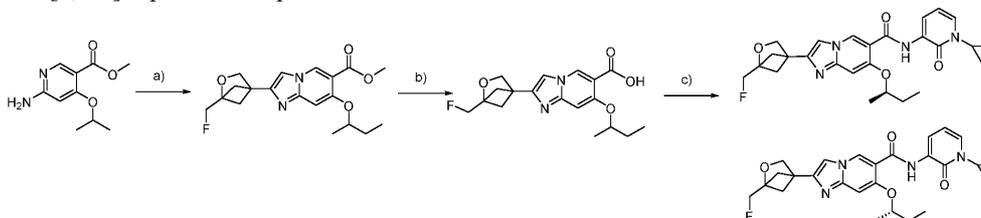


Стадия а: Смесь изопропил-2-амино-4-изопропокси-пиридин-5-карбоксилата (300 мг, 1,25 ммоль), 2-бром-1-[1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]этанона (350 мг, 1,50 ммоль), гидрокарбоната натрия (316 мг, 3,76 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл) и толуоле (3,0 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Добавляли диоксид кремния и MeOH и смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (сухой ввод, 12 г, градиент 0-70% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением изопропил-7-изопропокси-2-[1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (350 мг, 937 мкмоль, выход 74%). (ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  374,0 (M+H)<sup>+</sup>).

Стадия b: Смесь изопропил-7-изопропокси-2-[1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (70,0 мг, 187 мкмоль) и LiOH·H<sub>2</sub>O (15,7 мг, 374 мкмоль) в метаноле (231 мкл), THF (1,7 мл), воде (420 мкл) перемешивали всю ночь при к.т. перед нейтрализацией 4,0 М раствором хлористоводородной кислоты в диоксане. Смесь концентрировали с получением 7-изопропокси-2-[1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки в следующей реакции, подытожив 100% выход. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  331,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с: ТЗР (0,57 ммоль, 338 мкл, чистота 50% в EtOAc) добавляли к 7-изопропокси-2-[1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоте (63,0 мг, 190 мкмоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-ону (34,2 мг, 228 мкмоль) в пиридине (1,5 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью СФХ: CHIRALPAK IB 30×250 мм, 5 мкм, способ: 40% EtOH с 0,1% DEA в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) с получением Пик 1, N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид, пример 12, стереохимия задана произвольно (11,6 мг, выход 13%); ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  464,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 0,94 (шир. д, J=3,76 Гц, 2H) 1,19 (шир. д, J=7,53 Гц, 2H) 1,50 (с, 3H) 1,65 (д, J=6,27 Гц, 6H) 1,85 (шир. д, J=12,05, 4,77 Гц, 2H) 1,94 (шир. д, J=9,54 Гц, 1H) 2,03 (шир. д, J=9,04 Гц, 1H) 2,09 (шир. с, 1H) 2,21 (шир. д, J=4,52 Гц, 1H) 3,42-3,55 (м, 1H) 3,97 (д, J=6,78 Гц, 1H) 4,14 (дд, J=6,40, 3,39 Гц, 1H) 5,84-5,94 (м, 1H) 6,24 (т, J=7,15 Гц, 1H) 7,07 (шир. д, J=6,78 Гц, 1H) 7,23 (с, 1H) 8,53 (шир. д, J=7,03 Гц, 1H) 9,11-9,18 (м, 1H) 10,80 (с, 1H), и Пик 2, N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид, пример 13, стереохимия задана произвольно (12,3 мг, выход 14%); ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  464,0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 0,94 (шир. с, 2H) 1,20 (шир. с, 2H) 1,50 (с, 3H) 1,64-1,68 (м, 6H) 1,83-1,98 (м, 3H) 2,03 (шир. д, J=9,04 Гц, 1H) 2,09 (шир. с, 1H) 2,20 (шир. с, 1H) 3,48 (шир. с, 1H) 3,97 (шир. д, J=6,78 Гц, 1H) 4,15 (шир. с, 1H) 5,89 (шир. д, J=6,27 Гц, 1H) 6,25 (шир. д, J=7,53 Гц, 1H) 7,08 (шир. с, 1H) 7,21-7,27 (м, 1H) 8,54 (шир. с, 1H) 9,15 (с, 1H) 10,80 (шир. с, 1H).

Примеры 14 и 15. (R)-7-(втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид и (S)-7-(втор-бутоксид)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



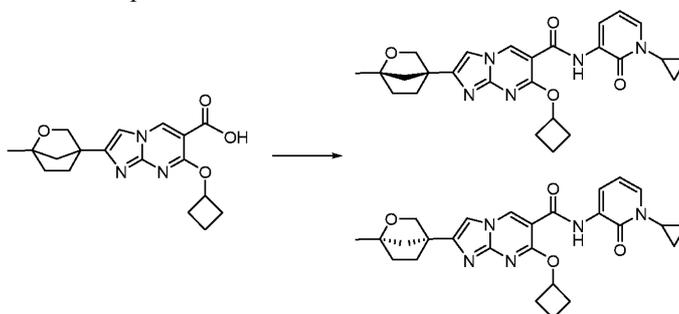
Стадия а: Смесь метил-6-амино-4-[1-метилпропокси]пиридин-3-карбоксилата (300 мг, 1,34 ммоль), 2-бром-1-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]этанона (348 мг, 1,47 ммоль), NaHCO<sub>3</sub> (337 мг, 4,01 ммоль) в ацетонитриле (2,4 мл) и толуоле (3,6 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Добавляли диоксид кремния и MeOH и смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (сухой ввод, 24 г, градиент 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением метил-2-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]-7-[1-метилпропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (400 мг, 1,10 ммоль, выход 82%). (ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  363,2 (M+H)<sup>+</sup>).

Стадия b: Смесь метил-2-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]-7-[1-метилпропо-

кси]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (400 мг, 1,10 ммоль) и гидрата гидроксида лития (92 мг, 2,21 ммоль) в метаноле (735 мкл), THF (5,3 мл), воде (1,3 мл) перемешивали всю ночь при комнатной температуре перед нейтрализацией 4,0 М раствором хлористоводородной кислоты в диоксане. Смесь концентрировали с получением 2-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]-7-[1-метилпропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. Подытожено 100% выход. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  349,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с: ТЗР (2,01 ммоль, 1,20 мл, чистота 50% в EtOAc) добавляли к 2-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]-7-[1-метилпропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоте (140 мг, 402 мкмоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-ону (97,5 мг, 522 мкмоль, гидрохлорид) в пиридине (2,0 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хиральной СФХ: CHIRALPAK IB 30×250 мм, 5 мкм, способ: 40% MeOH с 0,1% DEA в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) с получением Пик 1: (R)-7-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида, пример 14, стереохимия задана произвольно (28,1 мг, выход 14%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  481,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.д. -75,67 (с, 1F); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 0,88-0,96 (м, 2H) 1,04 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,15-1,24 (м, 2H) 1,62 (д, J=6,02 Гц, 3H) 1,84-1,95 (м, 1H) 2,09 (дд, J=4,52, 1,51 Гц, 2H) 2,26 (дд, J=4,64, 1,38 Гц, 3H) 3,46 (дт, J=7,72, 3,55 Гц, 1H) 4,16 (с, 2H) 4,56-4,63 (м, 1H) 4,66 (с, 1H) 4,78 (с, 1H) 6,23 (т, J=7,28 Гц, 1H) 7,03 (с, 1H) 7,06 (дд, J=6,78, 1,76 Гц, 1H) 7,39 (с, 1H) 8,55 (дд, J=7,28, 1,76 Гц, 1H) 9,01 (с, 1H) 10,79 (с, 1H), и Пик 2: (S)-7-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида, пример 15, стереохимия задана произвольно (28,1 мг, выход 14%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  481,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.д. -75,69 (с, 1F); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 0,90-0,96 (м, 2H) 1,04 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,15-1,22 (м, 2H) 1,62 (д, J=6,02 Гц, 3H) 1,84-1,94 (м, 1H) 2,06-2,11 (м, 2H) 2,17-2,29 (м, 3H) 3,46 (тт, J=7,59, 3,83 Гц, 1H) 4,15 (с, 2H) 4,55-4,64 (м, 1H) 4,66 (с, 1H) 4,78 (с, 1H) 6,23 (т, J=7,15 Гц, 1H) 7,02 (с, 1H) 7,06 (дд, J=7,03, 1,76 Гц, 1H) 7,39 (с, 1H) 8,55 (дд, J=7,53, 1,76 Гц, 1H) 9,00 (с, 1H) 10,79 (с, 1H).

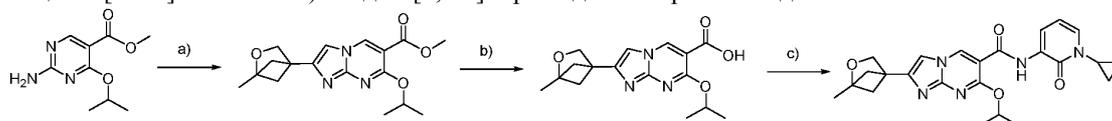
Пример 16 и 17. 7-Циклобутоксид-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида и 7-циклобутоксид-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



ТЗР (582 мкмоль, 346 мкл, чистота 50% в EtOAc) добавляли к 7-(циклобутоксид)-2-[1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоте (40 мг, 116 мкмоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-ону (22,7 мг, 151 мкмоль) в пиридине (1,2 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хиральной СФХ: CHIRALPAK IB 30×250 мм, 5 мкм, способ: 45% MeOH без модификатора в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) с получением Пик 1: 7-циклобутоксид-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида, пример 16, стереохимия задана произвольно (3,3 мг, выход 6%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  475,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 0,92-0,99 (м, 2H) 1,16-1,23 (м, 2H) 1,49 (с, 3H) 1,73-1,89 (м, 3H) 1,93 (д, J=9,54 Гц, 1H) 1,99-2,13 (м, 3H) 2,18 (дд, J=9,04, 5,77, 2,76 Гц, 1H) 2,57-2,65 (м, 2H) 2,66-2,74 (м, 2H) 3,45-3,54 (м, 1H) 3,97 (д, J=6,53 Гц, 1H) 4,14 (дд, J=6,53, 3,51 Гц, 1H) 5,58-5,69 (м, 1H) 6,25 (т, J=7,28 Гц, 1H) 7,08 (дд, J=6,90, 1,88 Гц, 1H) 7,23 (с, 1H) 8,54 (дд, J=7,53, 1,76 Гц, 1H) 9,15 (с, 1H) 10,83 (с, 1H), и Пик 2: 7-циклобутоксид-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида, пример 17, стереохимия задана произвольно (3,3 мг, выход 6%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  475,9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 0,92-0,98 (м, 2H) 1,16-1,24 (м, 2H) 1,49 (с, 3H) 1,76-1,89 (м, 3H) 1,93 (д, J=9,54 Гц, 1H) 1,99-2,13 (м, 1H) 1,99-2,13 (м, 2H) 2,15-2,27 (м, 1H) 2,57-2,76 (м, 4H) 3,49 (тт, J=7,59, 3,83 Гц, 1H) 3,97 (д, J=6,53 Гц, 1H) 4,14 (дд, J=6,40, 3,39 Гц, 1H) 5,63 (квин, J=7,22

Гц, 1H) 6,25 (т, J=7,28 Гц, 1H) 7,08 (дд, J=7,03, 1,76 Гц, 1H) 7,23 (с, 1H) 8,54 (дд, J=7,53, 1,76 Гц, 1H) 9,16 (с, 1H) 10,83 (с, 1H).

Пример 18. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид

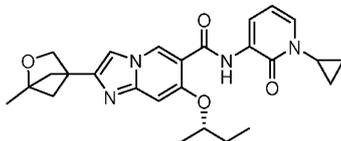


Стадия а: Смесь метил-2-амино-4-изопропокси-пиримидин-5-карбоксилата [получение 5] (8,0 г, 37,88 ммоль), 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она [получение 12] (11,62 г, 53,03 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (9,55 г, 113,63 ммоль) в  $\text{MeCN}$  (43,3 мл) и толуоле (64,9 мл) нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении. Затем добавляли диоксид кремния и  $\text{MeOH}$  и смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (сухой ввод, 220 г, градиент 5-50% 3:1  $\text{EtOAc/EtOH}$  в гептанах) с получением метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (6,28 г, 18,95 ммоль, выход 50%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  331,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. 1,45 (д, J=6,27 Гц, 6H) 1,54 (с, 3H) 1,91-1,98 (м, 2H) 2,10 (дд, J=4,64, 1,63 Гц, 2H) 3,93 (с, 3H) 4,07 (с, 2H) 5,62 (sqr, J=6,19 Гц, 1H) 7,17 (с, 1H) 8,85 (с, 1H).

Стадия b: Смесь метил-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (6,28 г, 18,9 ммоль) и гидрата гидроксида лития (1,59 г, 37,9 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (6,3 мл),  $\text{THF}$  (45,5 мл) и воде (11,4 мл) перемешивали 4 ч при комнатной температуре перед нейтрализацией 4,0 М раствором хлористоводородной кислоты в диоксане. После удаления растворителей смесь промывали толуолом,  $\text{EtOAc}$  и гептанами с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. Подытожено 100% выход. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  317,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,35 (д, J=6,02 Гц, 6H) 1,42 (с, 3H) 1,74 (дд, J=4,39, 1,63 Гц, 2H) 1,98 (дд, J=4,39, 1,63 Гц, 2H) 3,86 (с, 2H) 5,36 (квин, J=6,21 Гц, 1H) 7,58 (с, 1H) 9,27 (с, 1H).

Стадия с: К смеси 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 8 или стадия b выше] (3,0 г, 9,45 ммоль) и 3-амино-1-циклопропилпиримидин-2-она (1,85 г, 9,93 ммоль, гидрохлорид) в  $\text{DMF}$  (31,3 мл) добавляли  $\text{NATU}$  (3,78 г, 9,93 ммоль), а затем  $\text{DIPEA}$  (28,36 ммоль, 4,9 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли солевым раствором и  $\text{DCM}$ . Водную фазу дважды экстрагировали с помощью  $\text{DCM}$ , а затем еще два раза с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (сухой ввод, 220 г, градиент 5-50% 3:1  $\text{EtOAc/EtOH}$  в гептанах) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (2,3 г). Материал перекристаллизовывали трижды в 12 объемах смеси 3:1  $\text{EtOAc:EtOH}$  с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (0,9 г, выход 21%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  450,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. 0,94 (шир. д, J=4,02 Гц, 2H) 1,16-1,25 (м, 2H) 1,55 (с, 3H) 1,66 (д, J=6,27 Гц, 6H) 1,96 (дд, J=4,64, 1,38 Гц, 2H) 2,11 (д, J=4,52 Гц, 2H) 3,48 (дт, J=7,47, 3,67 Гц, 1H) 4,09 (с, 2H) 5,86 (дт, J=12,55, 6,27 Гц, 1H) 6,24 (т, J=7,15 Гц, 1H) 7,07 (дд, J=7,03, 1,51 Гц, 1H) 7,27 (с, 1H) 8,53 (дд, J=7,28, 1,76 Гц, 1H) 9,16 (с, 1H) 10,80 (с, 1H).

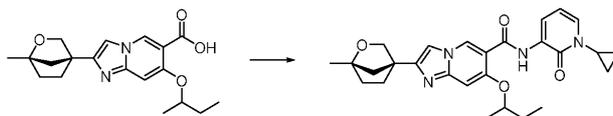
Пример 19. (S)-7-(втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



2-(1-Метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-[(1S)-1-метилпропокси]имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновую кислоту [получение 44] (40 мг, 121 мкмоль) растворяли в  $\text{DMF}$  (3 мл). Добавляли  $\text{DIPEA}$  (47 мг, 363 мкмоль, 63 мкл), а затем  $\text{NATU}$  (46 мг, 121 мкмоль), затем добавляли 3-амино-1-циклопропилпиримидин-2-он (22 мг, 121 мкмоль,  $\text{HCl}$  соль) и перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Полученное вещество концентрировали под высоким вакуумом и очищали с помощью условий обращенно-фазовой ВЭЖХ; Waters XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD 19×100 мм, градиент от 5 до 40%  $\text{ACN}$ -воды с формиатом аммония в виде модификатора с получением (S)-7-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид. ЖХМС ЭР+ 463,5 ( $\text{M}+1$ ). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,68 (с, 1H), 9,38 (шир. с, 1H), 8,44 (дд, J=1,53, 7,32 Гц, 1H), 8,08 (шир. с, 1H), 7,27-7,43 (м, 2H), 6,32 (т, J=7,17 Гц, 1H), 4,91-5,09 (м, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,49-3,54 (м, 1H), 2,04-2,16 (м, 3H), 1,79-1,89 (м, 3H), 1,53 (д, J=5,95 Гц,

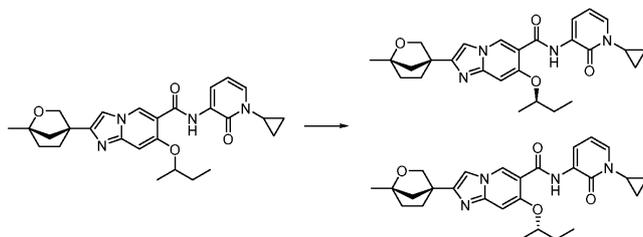
3H), 1,45 (с, 3H), 1,02-1,09 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,40 Гц, 3H), 0,87-0,95 (м, 2H).

Пример 20. 7-(втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



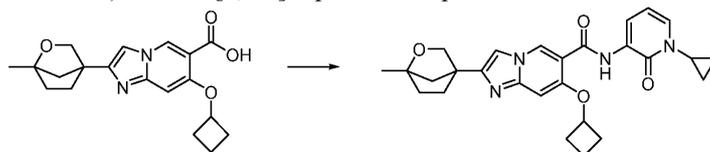
К смеси 2-[(1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]-7-втор-бутоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты [получение 25] (27,3 мг, 79,1 мкмоль, 2NaCl), 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-она в виде HCl соли (13,6 мг, 90,6 мкмоль), NATU (33,2 мг, 87,0 мкмоль) в DMF (0,8 мл) добавляли основание Хунига (31,0 мг, 240 мкмоль, 40 мкл). Смесь перемешивали при к.т. в течение выходных. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с нормальной фазой (12 г, EtOAc 100% - EtOAc/EtOH 7/1) с получением почти белого порошка после лиофилизации (28,5 мг, выход 75%). ЖХМС (ЭИР) m/z 476,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 500 МГц) δ 9,13 (с, 1H), 8,58 (дд, 1H, J=1,8, 7,3 Гц), 7,68 (с, 1H), 7,33 (дд, 1H, J=1,5, 7,0 Гц), 6,98 (с, 1H), 6,36 (т, 1H, J=7,3 Гц), 4,77 (шир. д, 1H, J=6,1 Гц), 4,05 (дд, 1H, J=3,4, 6,4 Гц), 3,92 (д, 1H, J=6,1 Гц), 3,4-3,5 (м, 1H), 1,7-2,3 (м, 8H), 1,59 (д, 3H, J=6,1 Гц), 1,46 (с, 3H), 1,1-1,2 (м, 2H), 1,06 (т, 3H, J=7,6 Гц), 0,9-1,0 (м, 2H).

Примеры 21 и 22. 7-((R)-втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид и 7-((S)-втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



7-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (25,0 мг, 52,5 мкмоль) очищали с помощью СФХ CHIRALPAK IB 30×250 мм, 5 мкм, способ: 30% MeOH без модификатора в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40°C) с получением Пик 1: 7-((R)-втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид, пример 21, стереохимия задана произвольно (7,6 мг, выход 30%); ЖХМС (ЭИР) m/z 476,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 9,14 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H, J=1,8, 7,5 Гц), 7,69 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H, J=1,8, 7,0 Гц), 7,00 (с, 1H), 6,38 (т, 1H, J=7,2 Гц), 4,7-4,8 (м, 1H), 4,07 (дд, 1H, J=3,3, 6,5 Гц), 3,94 (д, 1H, J=6,5 Гц), 3,4-3,5 (м, 1H), 1,8-2,3 (м, 8H), 1,61 (д, 3H, J=6,0 Гц), 1,48 (с, 3H), 1,2-1,2 (м, 2H), 1,07 (т, 3H, J=7,4 Гц), 0,9-1,0 (м, 2H), и Пик 2: 7-((S)-втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид, пример 22, стереохимия задана произвольно (7,4 мг, выход 30%). ЖХМС (ЭИР) m/z 476,9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 9,15 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H, J=1,8, 7,5 Гц), 7,69 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H, J=1,8, 7,0 Гц), 7,00 (с, 1H), 6,38 (т, 1H, J=7,2 Гц), 4,7-4,8 (м, 1H), 4,07 (дд, 1H, J=3,5, 6,5 Гц), 3,94 (д, 1H, J=6,5 Гц), 3,4-3,5 (м, 1H), 1,7-2,4 (м, 8H), 1,61 (д, 3H, J=6,0 Гц), 1,48 (с, 3H), 1,1-1,3 (м, 2H), 1,07 (т, 3H, J=7,5 Гц), 0,9-1,0 (м, 2H).

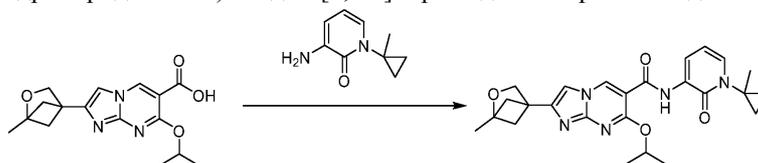
Пример 23. 7-Циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



К смеси 7-(циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты [получение 32] (46,0 мг, 105 мкмоль, чистота 78%), 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-она (21,0 мг, 139 мкмоль), NATU (48,0 мг, 126 мкмоль) в DMF (0,8 мл) добавляли основание Хунига (55 мкл, 314 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 суток (за выходные). Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с нормальной фазой (12 г, EtOAc 100% - EtOAc/EtOH 7/1) с получением почти белого порошка после лиофилизации (36 мг, выход 72%). ЖХМС (ЭИР) m/z 474,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 500 МГц) δ 9,12 (с,

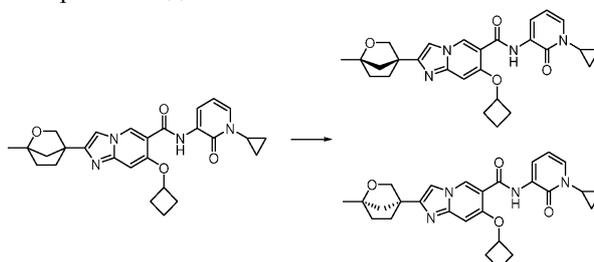
1H), 8,58 (дд, 1H, J=1,8, 7,3 Гц), 7,68 (с, 1H), 7,34 (дд, 1H, J=1,8, 6,7 Гц), 6,80 (с, 1H), 6,37 (т, 1H, J=7,0 Гц), 5,04 (т, 1H, J=7,0 Гц), 4,04 (дд, 1H, J=3,1, 6,7 Гц), 3,92 (д, 1H, J=6,7 Гц), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,6-2,7 (м, 4H), 1,8-2,2 (м, 8H), 1,4-1,5 (м, 3H), 1,1-1,2 (м, 2H), 0,97 (шир. дд, 2H, J=2,1, 3,4 Гц).

Пример 24. 7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



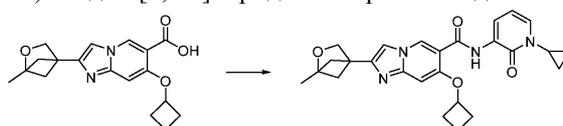
К раствору 3-амино-1-(1-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида [получение 47] (35 мг, 174 мкмоль) и 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 8] (55,3 мг, 174 мкмоль) в пиридине (1 мл) добавляли ТЗР® (1 мл, 50% масс/масса в EtOAc). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; условие: вода (10 мм NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN; начало В: 42; окончание В: 72; время градиента (мин): 10; 100% В время удерживания (мин): 2; скорость потока (мл/мин): 25) с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(1-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (46 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z 464,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. = 10,75 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,44 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,17 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,21 (т, J=7,0 Гц, 1H), 5,90-5,80 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 2,20-2,10 (м, 2H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,64 (д, J=6,5 Гц, 6H), 1,55 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,10-1,00 (м, 2H), 0,90-0,80 (м, 2H).

Примеры 25 и 26. 7-Циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



7-Циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид [пример 23] (31 мг, 65 мкмоль) очищали с помощью СФХ CHIRALPAK IB 30×250 мм, 5 мкм, способ: 45% MeOH без модификатора в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) с получением Пик 1: 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида, пример 25, стереохимия задана произвольно (10,2 мг, выход 33%); ЖХМС (ЭИР) m/z 474,9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 9,14 (с, 1H), 8,60 (тд, 1H, J=1,6, 7,2 Гц), 7,69 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H, J=1,3, 7,0 Гц), 6,82 (с, 1H), 6,3-6,4 (м, 1H), 5,0-5,1 (м, 1H), 4,06 (дд, 1H, J=3,5, 6,5 Гц), 3,93 (д, 1H, J=6,5 Гц), 3,4-3,6 (м, 1H), 2,6-2,8 (м, 4H), 1,8-2,3 (м, 8H), 1,48 (с, 3H), 1,1-1,2 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H), и Пик 2: 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида, пример 26, стереохимия задана произвольно (10,5 мг, выход 34%). ЖХМС (ЭИР) m/z 474,9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 9,14 (с, 1H), 8,60 (дд, 1H, J=1,8, 7,5 Гц), 7,69 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H, J=1,8, 7,0 Гц), 6,82 (с, 1H), 6,39 (т, 1H, J=7,2 Гц), 5,06 (квин, 1H, J=7,0 Гц), 4,06 (дд, 1H, J=3,4, 6,4 Гц), 3,94 (д, 1H, J=6,5 Гц), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,6-2,7 (м, 4H), 1,8-2,2 (м, 8H), 1,48 (с, 3H), 1,1-1,3 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

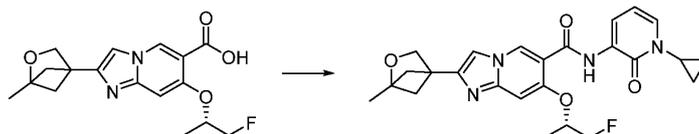
Пример 27. 7-Циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



К смеси 7-(циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-

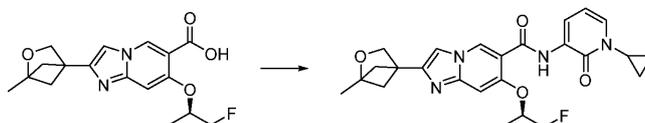
карбоновой кислоты [получение 33] (31,0 мг, 67,8 мкмоль), 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-оной HCl соли (15,2 мг, 81,3 мкмоль), NATU (28,4 мг, 74,6 мкмоль) в DMF (0,8 мл) добавляли основание Хунига (47 мкл, 271 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с нормальной фазой (12 г, элюировали EtOAc 100% - EtOAc/EtOH 7/1) с получением почти белого порошка после лиофилизации (25 мг, выход 80%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  461,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 500 МГц) δ 9,16 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H, J=1,5, 7,6 Гц), 7,73 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H, J=1,8, 6,7 Гц), 6,84 (с, 1H), 6,40 (т, 1H, J=7,0 Гц), 5,07 (квин., 1H, J=7,0 Гц), 4,61 (с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,6-2,8 (м, 4H), 2,13 (дд, 2H, J=1,5, 4,6 Гц), 2,05 (шир. д, 1H, J=2,4 Гц), 1,8-1,9 (м, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,1-1,2 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

Пример 28. (S)-N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-((1-фторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида



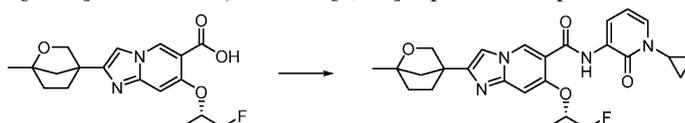
К смеси 7-[(1S)-2-фтор-1-метилэтокси]-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты [получение 36] (21,0 мг, 46,5 мкмоль, 2 NaCl), 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-она (10,4 мг, 55,8 мкмоль, HCl), NATU (19,5 мг, 51,2 мкмоль) в DMF (0,8 мл) добавляли основание Хунига (32 мкл, 186 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Ее разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с нормальной фазой (12 г, EtOAc 100% - EtOAc/EtOH 7/1) с получением белого порошка после лиофилизации (15 мг, 69%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  467,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 500 МГц) δ 9,19 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H, J=1,5, 7,6 Гц), 7,77 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H, J=1,8, 6,7 Гц), 7,14 (с, 1H), 6,39 (т, 1H, J=7,3 Гц), 5,2-5,3 (м, 1H), 5,0-5,1 (м, 1H), 4,7-4,8 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,4-3,6 (м, 1H), 2,14 (дд, 2H, J=1,5, 4,6 Гц), 1,91 (дд, 2H, J=1,5, 4,6 Гц), 1,58 (дд, 3H, J=1,5, 6,4 Гц), 1,52 (с, 3H), 1,1-1,2 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

Пример 29. (R)-N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-((1-фторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида



К смеси 7-[(1R)-2-фтор-1-метилэтокси]-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты [получение 37] (19,0 мг, 56,8 мкмоль, 2 NaCl), 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-она (12,7 мг, 68,2 мкмоль, HCl), NATU (23,8 мг, 62,5 мкмоль) в DMF (0,8 мл) добавляли основание Хунига (39 мкл, 227 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с нормальной фазой (12 г, EtOAc 100% - EtOAc/EtOH 7/1) с получением беловатого порошка после лиофилизации (16 мг, выход 82%) ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  467,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 500 МГц) δ 9,19 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H, J=1,8, 7,3 Гц), 7,75 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H, J=1,8, 7,3 Гц), 7,12 (с, 1H), 6,3-6,5 (м, 1H), 5,2-5,3 (м, 1H), 5,0-5,1 (м, 1H), 4,7-4,8 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,13 (дд, 2H, J=1,5, 4,6 Гц), 1,91 (дд, 2H, J=1,8, 4,9 Гц), 1,58 (дд, 3H, J=1,5, 6,4 Гц), 1,52 (с, 3H), 1,1-1,3 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

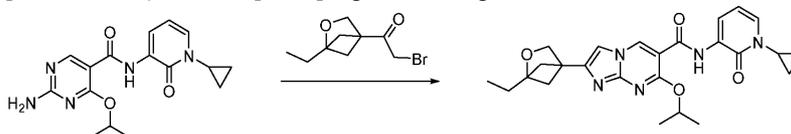
Пример 30. N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-(((S)-1-фторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида



К смеси 7-[(1S)-2-фтор-1-метилэтокси]-2-[(1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты [получение 38] (7,11 мг, 20,4 мкмоль, 2NaCl), 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-она (5,0 мг, 33 мкмоль), NATU (11,0 мг, 28,8 мкмоль) в DMF (0,8 мл) добавляли основание Хунига (11 мкл, 61,3 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с нормальной фазой (12 г, EtOAc/EtOH 7/1) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-(((S)-1-фторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида в виде смеси диастереомеров и желтого порошка после лиофилизации (6 мг, выход 61%).

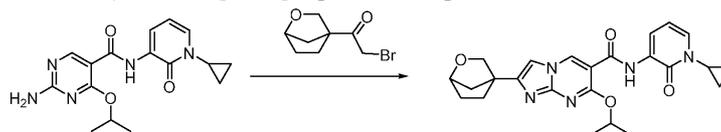
ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  480,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 500 МГц) δ 9,1-9,3 (м, 1H), 8,47 (дд, 1H, J=1,8, 7,3 Гц), 7,79 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H, J=1,5, 7,0 Гц), 7,20 (с, 1H), 6,3-6,3 (м, 1H), 5,20 (дтд, 1H, J=2,4, 6,9, 14,2 Гц), 4,9-5,0 (м, 1H), 4,6-4,7 (м, 1H), 3,93 (дд, 1H, J=3,1, 6,7 Гц), 3,85 (д, 1H, J=6,7 Гц), 3,3-3,4 (м, 1H), 2,0-2,1 (м, 2H), 1,92 (с, 2H), 1,7-1,9 (м, 2H), 1,49 (дд, 3H, J=1,2, 6,7 Гц), 1,38 (с, 3H), 1,0-1,1 (м, 2H), 0,8-0,9 (м, 2H).

Пример 31. 7-Циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



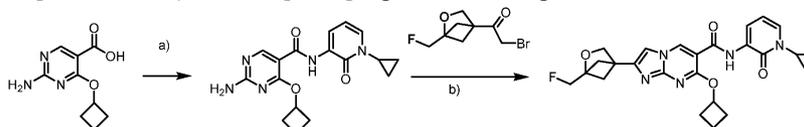
Смесь 2-бром-1-(1-этил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этанона (12,0 мг, 51,5 мкмоль), 2-амино-N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-4-изопропокси-5-пиридин-5-карбоксамид [получение 39] (11,3 мг, 34,3 мкмоль) и бикарбоната натрия (5,7 мкл, 146 мкмоль) в MeCN (0,4 мл) и толуоле (0,6 мл) нагревали до 90°C в пробирке для микроволновой обработки и перемешивали при 90°C всю ночь. Смесь разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с нормальной фазой (12 г, EtOAc 100%) с получением 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид в виде беловатого порошка (4,1 мг, выход 26%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  464,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 9,3-9,4 (м, 1H), 8,56 (дд, 1H, J=1,8, 7,3 Гц), 7,62 (с, 1H), 7,34 (дд, 1H, J=1,8, 7,0 Гц), 6,36 (т, 1H, J=7,2 Гц), 5,78 (квин, 1H, J=6,2 Гц), 4,00 (с, 2H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,1-2,1 (м, 2H), 1,8-1,9 (м, 4H), 1,64 (д, 6H, J=6,3 Гц), 1,1-1,2 (м, 2H), 1,02 (т, 3H, J=7,5 Гц), 0,9-1,0 (м, 2H).

Пример 32. 7-Циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



К смеси 1-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2-бромэтан-1-она [получение 14] (13,1 мг, 59,7 мкмоль), 2-амино-N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-4-изопропокси-5-пиридин-5-карбоксамид [получение 39] (12,9 мг, 39,2 мкмоль) и бикарбоната натрия (9,87 мг, 117 мкмоль, 4,6 мкл) добавляли MeCN (0,4 мл) и толуол (0,6 мл). Смесь нагревали до 90°C в закрытой герметично мкВт пробирке и перемешивали при 90°C всю ночь. Смесь разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем с нормальной фазой (12 г, EtOAc 100% - EtOAc/EtOH 7/1) с получением рацемического 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид в виде беловатого твердого вещества (8,0 мг, выход 45%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  450,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 9,39 (с, 1H), 8,5-8,7 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H, J=1,8, 7,0 Гц), 6,37 (т, 1H, J=7,2 Гц), 5,7-5,9 (м, 1H), 4,49 (с, 1H), 3,94 (дд, 1H, J=3,4, 6,4 Гц), 3,85 (д, 1H, J=6,3 Гц), 3,4-3,5 (м, 1H), 1,8-2,2 (м, 6H), 1,64 (д, 6H, J=6,3 Гц), 1,1-1,2 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

Пример 33. 7-Циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

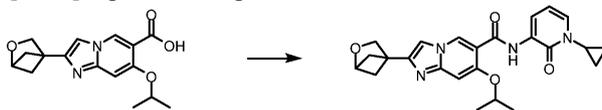


Стадия а: К смеси 2-амино-4-циклобутокси-5-пиридин-5-карбоновой кислоте [получение 66] (104,6 мг, 0,5 ммоль), 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-ону (97,4 мг, 522 мкмоль, HCl), NATU (200,1 мг, 525,0 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли основание Хунига (348 мкл, 2,00 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение всю ночь (2 суток). Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Твердое вещество фильтровали, промывали водой, а затем MeCN с получением 2-амино-4-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиридин-5-карбоксамид в виде беловатого твердого вещества (88 мг, выход 52%)

Стадия b: К смеси 2-бром-1-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]этанона (12,8 мг, 54,1 мкмоль), 2-амино-4-(циклобутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)пиридин-5-карбоксамид (14,2 мг, 41,6 мкмоль) и бикарбоната натрия (10,5 мг, 125 мкмоль, 4,8 мкл) в пробирке для микроволновой обработки добавляли MeCN (0,4 мл) и толуол (0,6 мл). Пробирку закрывали и смесь нагревали при 90°C всю ночь. Ее разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (×2).

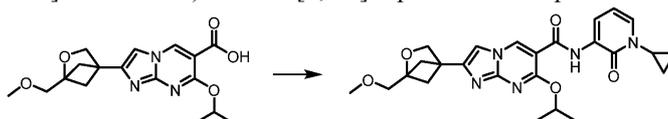
Объединенные органические фазы концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с нормальной фазой (12 г, EtOAc в гептан 50-100%) с получением 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида в виде беловатого порошка (6,0 мг, выход 30%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  480,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц)  $\delta$  9,42 (с, 1H), 8,60 (дд, 1H, J=1,6, 7,4 Гц), 7,68 (с, 1H), 7,38 (дд, 1H, J=1,5, 7,0 Гц), 6,40 (т, 1H, J=7,2 Гц), 5,5-5,7 (м, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,50 (дд, 1H, J=2,3, 4,0 Гц), 2,6-2,7 (м, 4H), 2,26 (дд, 2H, J=1,3, 4,8 Гц), 1,8-2,1 (м, 4H), 1,2-1,2 (м, 2H), 1,0-1,0 (м, 2H).

Пример 34. 2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида



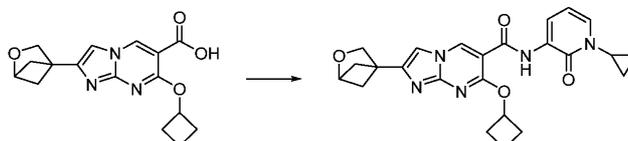
К смеси 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты [получение 68] (22,6 мг, 74,75 мкмоль), 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-она (16,74 мг, 89,70 мкмоль, HCl), NATU (31,35 мг, 82,23 мкмоль) в DMF (0,8 мл) добавляли основание Хунига (52,08 мкл, 299,02 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Ее разделяли между EtOAc/водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали на колонке с нормальной фазой (12 г, EtOAc 100% - EtOAc/EtOH 7/1) с получением беловатого порошка после лиофилизации (8 мг, выход 24%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  435,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 500 МГц)  $\delta$  9,14 (с, 1H), 8,57 (дд, 1H, J=1,5, 7,6 Гц), 7,73 (с, 1H), 7,33 (дд, 1H, J=1,8, 7,3 Гц), 7,01 (с, 1H), 6,37 (т, 1H, J=7,3 Гц), 5,02 (тд, 1H, J=6,1, 12,2 Гц), 4,65 (т, 1H, J=1,2 Гц), 3,96 (с, 2H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,2-2,4 (м, 2H), 1,88 (дд, 2H, J=1,8, 4,9 Гц), 1,63 (д, 6H, J=6,1 Гц), 1,1-1,3 (м, 2H), 0,96 (тд, 2H, J=1,3, 4,1 Гц).

Пример 35. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



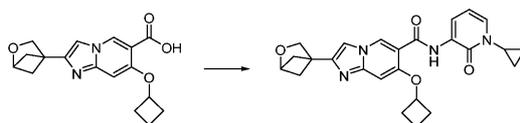
К смеси 7-изопропокси-2-[1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 29] (32 мг, 61,22 мкмоль, 1,5 NaCl), 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-она (14 мг, 75,01 мкмоль, HCl), NATU (25,67 мг, 67,34 мкмоль) в DMF (1 мл) добавляли основание Хунига (42,65 мкл, 244,89 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 суток. Ее концентрировали и разделяли между EtOAc/водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали на колонке с нормальной фазой (12 г, EtOAc 100% - EtOAc/EtOH 7/1), чтобы собрать N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида в виде беловатого порошка (24 мг, выход 82%). ЖХМС  $m/z$  = 480,2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц)  $\delta$  9,37 (с, 1H), 8,55 (дд, 1H, J=1,8, 7,3 Гц), 7,63 (с, 1H), 7,33 (дд, 1H, J=1,8, 7,0 Гц), 6,35 (т, 1H, J=7,3 Гц), 5,77 (тд, 1H, J=6,2, 12,5 Гц), 4,03 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,4-3,5 (м, 4H), 2,18 (дд, 2H, J=1,6, 4,6 Гц), 1,92 (дд, 2H, J=1,8, 4,5 Гц), 1,64 (д, 6H, J=6,3 Гц), 1,1-1,2 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

Пример 36. 2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



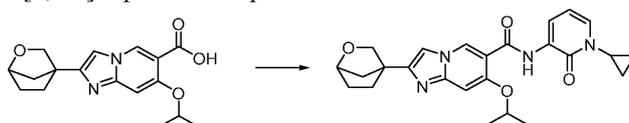
2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида получали из 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 30] в виде бледно-желтого твердого вещества (13,5 мг, выход 48%) в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 20. ЖХМС  $m/z$  = 447,9 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц)  $\delta$  9,42 (с, 1H), 8,60 (дд, 1H, J=1,8, 7,5 Гц), 7,66 (с, 1H), 7,37 (дд, 1H, J=1,8, 7,0 Гц), 6,39 (т, 1H, J=7,3 Гц), 5,5-5,7 (м, 1H), 4,67 (т, 1H, J=1,0 Гц), 3,97 (с, 2H), 3,4-3,6 (м, 1H), 2,6-2,8 (м, 4H), 2,2-2,3 (м, 2H), 2,0-2,1 (м, 2H), 1,8-1,9 (м, 3H), 1,1-1,3 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

Пример 37. 2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида



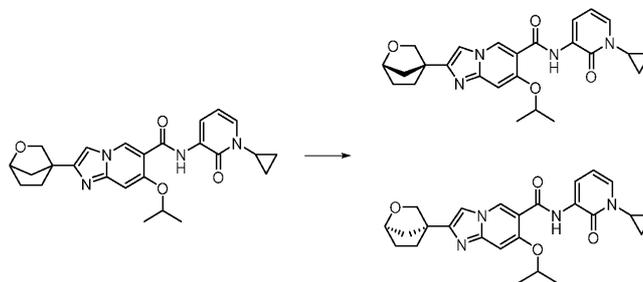
2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутоксид-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид получали из 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты [получение 31] в виде бледно-желтого твердого вещества (16 мг, выход 55%) в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 20. ЖХМС  $m/z = 447,2 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,1-9,2 (м, 1H), 8,60 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,5$  Гц), 7,76 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,0$  Гц), 6,84 (с, 1H), 6,40 (т, 1H,  $J=7,2$  Гц), 5,07 (т, 1H,  $J=7,5$  Гц), 4,67 (т, 1H,  $J=1,0$  Гц), 3,98 (с, 2H), 3,5-3,6 (м, 1H), 2,6-2,8 (м, 4H), 2,27 (д, 2H,  $J=4,8$  Гц), 2,05 (шир. с, 1H), 1,8-2,0 (м, 3H), 1,1-1,3 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

Пример 38. 2-(2-Оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



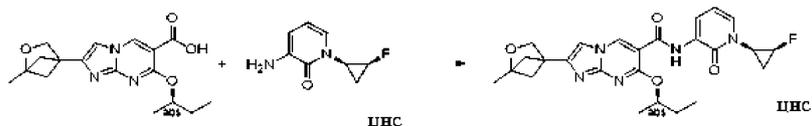
2-(2-Оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид получали из 2-(2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты [получение 69] в виде бледно-желтого твердого вещества (39 мг, выход 71%) в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 20. ЖХМС  $m/z = 449,3 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,2-9,3 (м, 1H), 8,58 (дд, 1H,  $J=1,5, 7,5$  Гц), 7,81 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H,  $J=1,6, 6,9$  Гц), 7,09 (с, 1H), 6,37 (т, 1H,  $J=7,3$  Гц), 5,07 (тд, 1H,  $J=6,0, 12,2$  Гц), 4,52 (д, 1H,  $J=1,3$  Гц), 3,8-4,0 (м, 2H), 3,4-3,5 (м, 1H), 1,8-2,2 (м, 6H), 1,65 (д, 6H,  $J=6,0$  Гц), 1,1-1,2 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

Примеры 39 и 40. 2-((1S,4R)-2-Оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид и 2-((1R,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



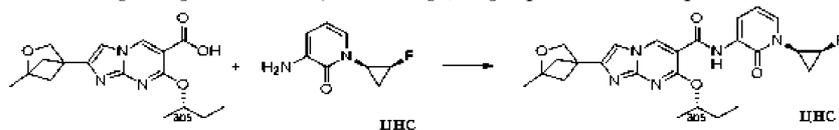
2-(2-Оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (пример 38, 35 мг, 78,0 мкмоль) очищали с помощью СФХ CHIRALPAK IB 30x250 мм, 5 мкм; способ: 40% MeOH без модификатора в  $CO_2$  (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) с получением Пик 1: 2-((1S,4R)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид, пример 39, стереохимия задана произвольно (11,6 мг, выход 33%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z 449,3 (M+H)^+$ ;  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,14 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H,  $J=1,6, 7,4$  Гц), 7,72 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H,  $J=1,9, 6,9$  Гц), 7,01 (с, 1H), 6,38 (т, 1H,  $J=7,2$  Гц), 5,03 (тд, 1H,  $J=6,1, 12,1$  Гц), 4,52 (д, 1H,  $J=1,5$  Гц), 3,96 (дд, 1H,  $J=3,3, 6,5$  Гц), 3,88 (д, 1H,  $J=6,5$  Гц), 3,4-3,5 (м, 1H), 1,8-2,2 (м, 6H), 1,65 (д, 6H,  $J=6,3$  Гц), 1,1-1,2 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H), и Пик 2: 2-((1R,4S)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид, пример 40, стереохимия задана произвольно (11,7 мг, выход 33%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z 449,3 (M+H)^+$ ;  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,1-9,2 (м, 1H), 8,59 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,5$  Гц), 7,72 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,0$  Гц), 7,01 (с, 1H), 6,39 (т, 1H,  $J=7,2$  Гц), 5,03 (тд, 1H,  $J=6,1, 12,1$  Гц), 4,52 (д, 1H,  $J=1,5$  Гц), 3,96 (дд, 1H,  $J=3,5, 6,5$  Гц), 3,88 (д, 1H,  $J=6,5$  Гц), 3,4-3,5 (м, 1H), 1,9-2,2 (м, 6H), 1,65 (д, 6H,  $J=6,0$  Гц), 1,1-1,2 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

Пример 41. 7-((R)-втор-Бутоксид)-N-(1-(цис-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



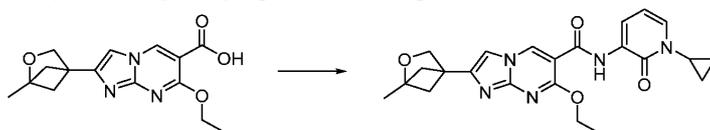
7-((R)-втор-Бутокси)-N-(1-(цис-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида получали в виде беловатого порошкообразного твердого вещества (56 мг, выход 71%) из (R)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 27] в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 20. (смесь диастереомеров) ЖХМС  $m/z = 482,2$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,42 (с, 1H), 8,5-8,7 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,41 (д, 1H,  $J=7,0$  Гц), 6,3-6,5 (м, 1H), 5,6-5,7 (м, 1H), 4,9-5,1 (м, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,44 (шир. дд, 1H,  $J=2,9, 5,1$  Гц), 2,1-2,3 (м, 3H), 1,8-2,0 (м, 3H), 1,62 (дд, 3H,  $J=1,8, 6,3$  Гц), 1,5-1,6 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,0-1,1 (м, 3H).

Пример 42ю 7-((S)-втор-Бутокси)-N-(1-(цис-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



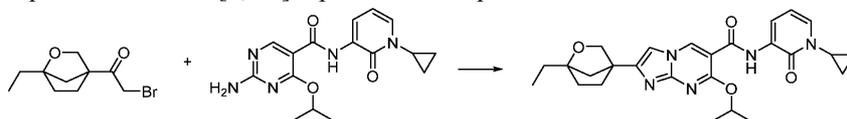
7-((S)-втор-Бутокси)-N-(1-(цис-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида получали в виде беловатого твердого вещества (59 мг, выход 76%) из (S)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 28] в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 20. (смесь диастереомеров) ЖХМС  $m/z = 484,4$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,42 (с, 1H), 8,61 (тд, 1H,  $J=2,0, 7,5$  Гц), 7,64 (с, 1H), 7,41 (д, 1H,  $J=6,8$  Гц), 6,41 (дт, 1H,  $J=1,4, 7,2$  Гц), 5,64 (к, 1H,  $J=6,5$  Гц), 4,9-5,1 (м, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,1-2,3 (м, 3H), 1,8-2,0 (м, 3H), 1,62 (дд, 3H,  $J=1,8, 6,3$  Гц), 1,5-1,6 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,06 (дт, 3H,  $J=2,1, 7,5$  Гц).

Пример 43. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



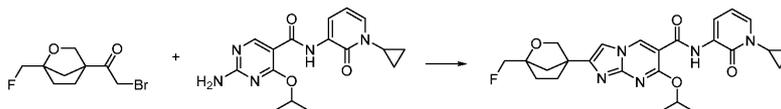
К смеси 7-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 70] (19,5 мг, 46,41 мкмоль, 2 NaCl), 3-амино-1-циклопропилпиримидин-2-она (10 мг, 53,58 мкмоль, HCl), НАТУ (20,6 мг, 54,03 мкмоль) в DMF (0,8 мл) добавляли основание Хунига (32,33 мкл, 185,63 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 суток. Ее разделяли между EtOAc/водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с нормальной фазой (12 г, EtOAc 100% - EtOAc/EtOH 10/1) с получением почти белого порошка после лиофилизации (15,5 мг, выход 77%). ЖХМС  $m/z = 436,2$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,37 (с, 1H), 8,54 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,5$  Гц), 7,62 (с, 1H), 7,33 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,0$  Гц), 6,36 (т, 1H,  $J=7,3$  Гц), 4,79 (к, 2H,  $J=7,0$  Гц), 4,00 (с, 2H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,0-2,2 (м, 2H), 1,8-2,0 (м, 2H), 1,68 (т, 3H,  $J=7,2$  Гц), 1,50 (с, 3H), 1,1-1,2 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

Пример 44. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-этил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



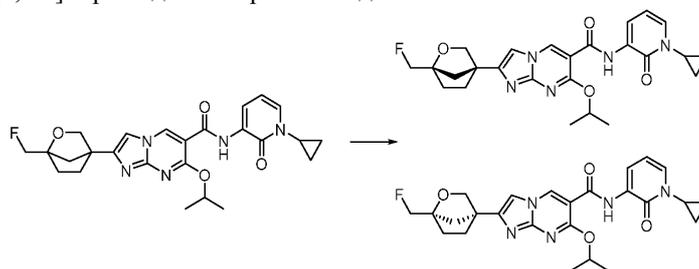
N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-этил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида получали в виде беловатого порошкообразного твердого вещества (56 мг, выход 71%) из 2-бром-1-(1-этил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она [получение 16] и 2-амино-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-4-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-5-карбоксамида [получение 39] в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 31. (5,6 мг, выход 29%). ЖХМС  $m/z = 478,2$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,2-9,3 (м, 1H), 8,45 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,3$  Гц), 7,48 (с, 1H), 7,23 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,0$  Гц), 6,25 (т, 1H,  $J=7,3$  Гц), 5,67 (квин, 1H,  $J=6,3$  Гц), 3,92 (дд, 1H,  $J=3,3, 6,3$  Гц), 3,82 (д, 1H,  $J=6,5$  Гц), 3,3-3,4 (м, 1H), 1,6-2,1 (м, 8H), 1,54 (д, 6H,  $J=6,3$  Гц), 1,0-1,1 (м, 2H), 0,93 (т, 3H,  $J=7,5$  Гц), 0,8-0,9 (м, 2H).

Пример 45. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



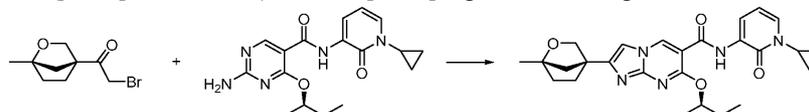
N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид получали в виде беловатого порошкообразного твердого вещества (31 мг, выход 32%) из 2-бром-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она [получение 17] и 2-амино-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-4-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид [получение 39] в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 31. ЖХМС  $m/z = 481,9 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,3-9,5 (м, 1H), 8,59 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,5$  Гц), 7,64 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,0$  Гц), 6,39 (т, 1H,  $J=7,2$  Гц), 5,80 (квин, 1H,  $J=6,2$  Гц), 4,7-4,8 (м, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,09 (дд, 1H,  $J=3,5, 6,5$  Гц), 3,99 (д, 1H,  $J=6,5$  Гц), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,1-2,3 (м, 3H), 1,9-2,0 (м, 3H), 1,66 (д, 6H,  $J=6,3$  Гц), 1,2-1,2 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

Примеры 46 и 47. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



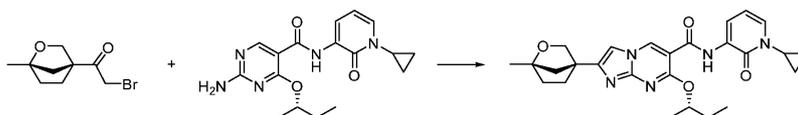
N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид [пример 45] (26 мг, 54 мкмоль) отделяли с помощью СФХ CHIRALPAK IB 30×250 мм, 5 мкм; способ: 40% MeOH без модификатора в  $CO_2$  (скорость потока: 100 мл/мин, AVPR 120 бар, MBPR 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) с получением: Пик 1: N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, пример 46, стереохимия задана произвольно (9,4 мг, выход 36%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z 481,9 (M+H)^+$ ;  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,4 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,5$  Гц), 7,63 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,0$  Гц), 6,39 (т, 1H,  $J=7,2$  Гц), 5,80 (тд, 1H,  $J=6,3, 12,4$  Гц), 4,74 (с, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,09 (дд, 1H,  $J=3,4, 6,7$  Гц), 3,99 (д, 1H,  $J=6,5$  Гц), 3,4-3,5 (м, 1H), 1,9-2,3 (м, 6H), 1,66 (д, 6H,  $J=6,3$  Гц), 1,1-1,3 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H), и Пик 2: N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, пример 47, стереохимия задана произвольно (9,7 мг, выход 37%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z 481,9 (M+H)^+$ ;  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,4 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,5$  Гц), 7,64 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H,  $J=1,8, 6,8$  Гц), 6,39 (т, 1H,  $J=7,3$  Гц), 5,80 (тд, 1H,  $J=6,3, 12,5$  Гц), 4,74 (с, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,09 (дд, 1H,  $J=3,5, 6,5$  Гц), 3,99 (д, 1H,  $J=6,5$  Гц), 3,4-3,5 (м, 1H), 1,8-2,3 (м, 6H), 1,66 (д, 6H,  $J=6,0$  Гц), 1,2-1,2 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

Пример 48. 7-((R)-втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



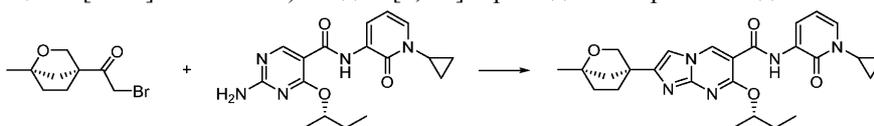
7-((R)-втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид получали в виде беловатого порошка (26 мг, выход 27%) из 2-бром-1-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она [получение 24а] и (R)-2-амино-4-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид [получение 41] в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 31. ЖХМС  $m/z = 478,2 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  10,72 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,56 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,5$  Гц), 7,59 (с, 1H), 7,33 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,0$  Гц), 6,36 (т, 1H,  $J=7,3$  Гц), 5,6-5,7 (м, 1H), 4,04 (дд, 1H,  $J=3,3, 6,5$  Гц), 3,91 (д, 1H,  $J=6,5$  Гц), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,1-2,3 (м, 2H), 2,0-2,1 (м, 1H), 1,7-2,0 (м, 5H), 1,60 (д, 3H,  $J=6,3$  Гц), 1,46 (с, 3H), 1,1-1,2 (м, 2H), 1,04 (т, 3H,  $J=7,5$  Гц), 0,9-1,0 (м, 2H)

Пример 49. 7-((S)-втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



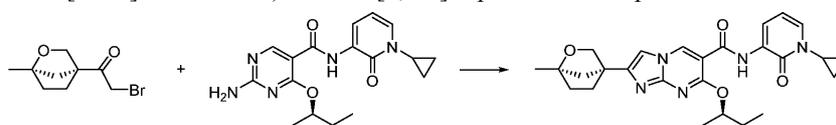
7-((S)-втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид получали в виде беловатого порошка (31 мг, выход 32%) из 2-бром-1-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она [получение 24a] и (S)-2-амино-4-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид [получение 42] в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 31. ЖХМС  $m/z = 478,2 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  10,62 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 8,58 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,5$  Гц), 7,83 (с, 1H), 7,38 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,0$  Гц), 6,38 (т, 1H,  $J=7,3$  Гц), 5,6-5,7 (м, 1H), 4,0-4,1 (м, 1H), 3,9-4,0 (м, 1H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,1-2,3 (м, 3H), 1,8-2,1 (м, 5H), 1,65 (д, 3H,  $J=6,3$  Гц), 1,48 (с, 3H), 1,1-1,2 (м, 2H), 1,06 (т, 3H,  $J=7,4$  Гц), 0,9-1,0 (м, 2H).

Пример 50. 7-((S)-втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



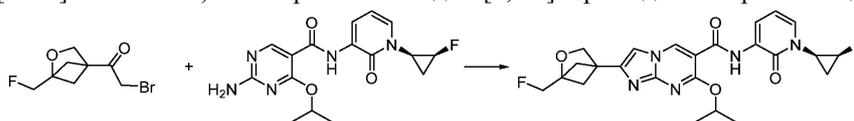
7-((S)-втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид получали в виде беловатого порошка (45 мг, выход 52%) из 2-бром-1-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она [получение 24b] и (S)-2-амино-4-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид [получение 42] в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 31. ЖХМС  $m/z = 478,2 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  10,70 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,53 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,5$  Гц), 7,57 (с, 1H), 7,31 (дд, 1H,  $J=1,5, 7,0$  Гц), 6,33 (т, 1H,  $J=7,3$  Гц), 5,5-5,7 (м, 1H), 4,03 (дд, 1H,  $J=3,3, 6,5$  Гц), 3,8-3,9 (м, 1H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,0-2,3 (м, 3H), 1,7-2,0 (м, 5H), 1,59 (д, 3H,  $J=6,3$  Гц), 1,45 (с, 3H), 1,1-1,3 (м, 2H), 1,03 (т, 3H,  $J=7,4$  Гц), 0,9-1,0 (м, 2H).

Пример 51. 7-((R)-втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



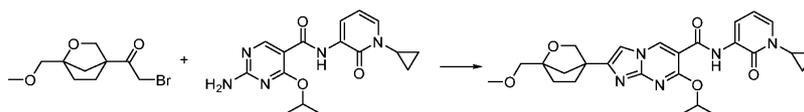
7-((R)-втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид получали в виде беловатого порошка (53 мг, выход 61%) из 2-бром-1-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она [получение 24b] и (R)-2-амино-4-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид [получение 41] в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 31. ЖХМС  $m/z = 478,2 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,59 (с, 1H), 8,57 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,3$  Гц), 7,88 (с, 1H), 7,38 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,0$  Гц), 6,38 (т, 1H,  $J=7,2$  Гц), 5,6-5,8 (м, 1H), 4,0-4,0 (м, 1H), 3,9-4,0 (м, 1H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,1-2,3 (м, 3H), 2,03 (с, 2H), 1,8-2,0 (м, 3H), 1,66 (д, 3H,  $J=6,3$  Гц), 1,48 (с, 3H), 1,1-1,2 (м, 2H), 1,07 (т, 3H,  $J=7,4$  Гц), 0,97 (кд, 2H,  $J=1,8, 4,1$  Гц).

Пример 52. N-(1-((1R,2S)-2-Фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



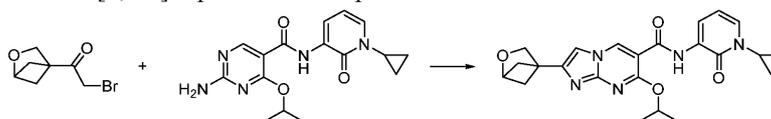
N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид получали в виде беловатого порошка (16 мг, выход 14%) из 2-бром-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она [получение 19] и 2-амино-N-(1-(1-цис-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-4-изопропокси-пиримидин-5-карбоксамид [получение 40] в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 31. ЖХМС  $m/z = 486,1 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,42 (с, 1H), 8,62 (дд, 1H,  $J=1,8, 7,5$  Гц), 7,68 (с, 1H), 7,42 (дд, 1H,  $J=0,8, 7,0$  Гц), 6,42 (т, 1H,  $J=7,3$  Гц), 5,80 (квин, 1H,  $J=6,1$  Гц), 4,9-4,9 (м, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,26 (дд, 2H,  $J=1,6, 4,6$  Гц), 1,99 (дд, 2H,  $J=1,8, 4,8$  Гц), 1,66 (дд, 6H,  $J=1,4, 6,1$  Гц), 1,5-1,6 (м, 2H).

Пример 53. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метокси-метил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



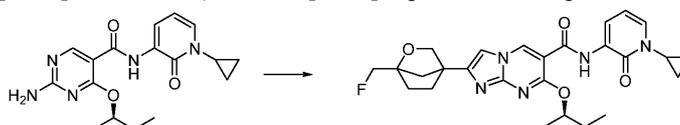
N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид получали в виде беловатого порошка (58 мг, выход 47%) из 2-бром-1-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она [получение 18] и 2-амино-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-4-изопропокси-пиримидин-5-карбоксамида [получение 39] в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 31. ЖХМС  $m/z = 494,3$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,40 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H,  $J=1,8$ , 7,5 Гц), 7,62 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H,  $J=1,8$ , 7,0 Гц), 6,39 (т, 1H,  $J=7,2$  Гц), 5,80 (квин, 1H,  $J=6,2$  Гц), 4,06 (дд, 1H,  $J=3,5$ , 6,5 Гц), 3,96 (д, 1H,  $J=6,8$  Гц), 3,6-3,8 (м, 2H), 3,5-3,5 (м, 1H), 3,4-3,4 (м, 3H), 2,1-2,3 (м, 1H), 2,0-2,1 (м, 2H), 1,8-2,0 (м, 3H), 1,6-1,6 (м, 1H), 1,66 (д, 5H,  $J=6,3$  Гц), 1,2-1,3 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

Пример 54. 2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



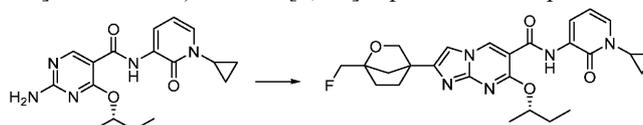
2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид получали в виде беловатого порошка (7 мг, выход 34%) из 1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2-бромэтан-1-она [получение 20] и 2-амино-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-4-изопропокси-пиримидин-5-карбоксамида [получение 39] в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 31. ЖХМС  $m/z = 436,2$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  9,3-9,5 (м, 1H), 8,5-8,6 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,35 (д, 1H,  $J=7,3$  Гц), 6,3-6,4 (м, 1H), 5,78 (дд, 1H,  $J=5,9$ , 6,7 Гц), 4,65 (д, 1H,  $J=0,8$  Гц), 3,96 (с, 2H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,25 (шир. д, 2H,  $J=4,5$  Гц), 1,8-1,9 (м, 2H), 1,65 (д, 6H,  $J=6,3$  Гц), 1,18 (шир. д, 2H,  $J=6,0$  Гц), 0,97 (шир. д, 2H,  $J=4,0$  Гц).

Пример 55. 7-(*R*)-втор-Бутоксид-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



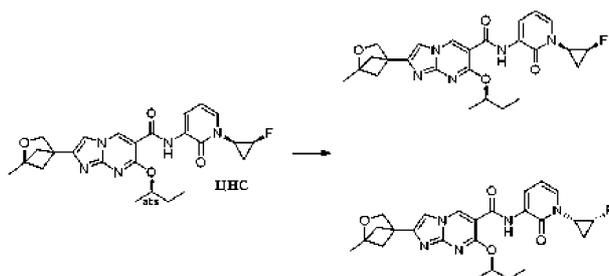
7-(*R*)-втор-бутоксид-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид получали в виде беловатого порошка (63 мг, выход 51%) из 2-бром-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она [получение 17] и (*R*)-2-амино-4-(втор-бутоксид)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида [получение 41] в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 31. ЖХМС  $m/z = 496,2$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  10,65 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,60 (дд, 1H,  $J=1,8$ , 7,3 Гц), 7,87 (с, 1H), 7,39 (дд, 1H,  $J=1,5$ , 7,0 Гц), 6,40 (т, 1H,  $J=7,2$  Гц), 5,6-5,8 (м, 1H), 4,6-4,8 (м, 2H), 4,0-4,1 (м, 2H), 3,4-3,6 (м, 1H), 2,1-2,3 (м, 4H), 1,9-2,1 (м, 4H), 1,67 (д, 3H,  $J=6,3$  Гц), 1,1-1,3 (м, 2H), 1,08 (т, 3H,  $J=7,5$  Гц), 0,9-1,0 (м, 2H).

Пример 56. 7-(*S*)-втор-Бутоксид-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



7-(*S*)-втор-Бутоксид-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид получали в виде беловатого порошка (76 мг, выход 61%) из 2-бром-1-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она [получение 17] и (*S*)-2-амино-4-(втор-бутоксид)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида [получение 42] в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 31. ЖХМС  $m/z = 496,3$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц)  $\delta$  10,66 (с, 1H), 9,5-9,6 (м, 1H), 8,60 (дд, 1H,  $J=1,8$ , 7,5 Гц), 7,84 (с, 1H), 7,39 (дд, 1H,  $J=1,8$ , 7,0 Гц), 6,40 (т, 1H,  $J=7,2$  Гц), 5,6-5,8 (м, 1H), 4,6-4,8 (м, 2H), 4,0-4,1 (м, 2H), 3,4-3,6 (м, 1H), 2,1-2,3 (м, 4H), 1,9-2,1 (м, 4H), 1,66 (д, 3H,  $J=6,3$  Гц), 1,2-1,3 (м, 2H), 1,08 (т, 3H,  $J=7,5$  Гц), 0,9-1,0 (м, 2H).

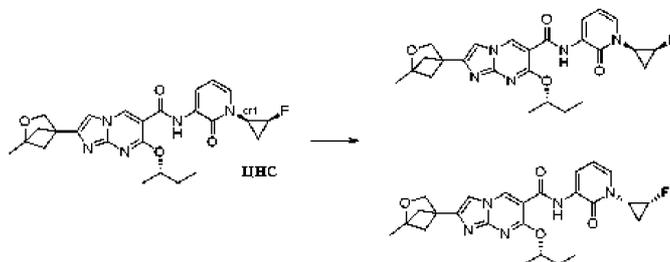
Примеры 57 и 58. 7-(*R*)-втор-Бутоксид-N-(1-(1*R*,2*S*)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и 7-(*R*)-втор-бутоксид-N-(1-(1*S*,2*R*)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



7-((R)-втор-Бутокси)-N-(1-(цис-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид [пример 41] (52 мг, 107,99 мкмоль) отделяли с помощью СФХ (CHIRALPAK IB 30×250 мм, 5 мкм; способ: 40% MeOH без модификатора в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) с получением: Пик 1, пример 57: 7-((R)-втор-бутокси)-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (12,6 мг, выход 23%). ЖХМС (ЭИР) *m/z* 482,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 9,42 (с, 1H), 8,5-8,7 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,41 (д, 1H, J=7,0 Гц), 6,3-6,5 (м, 1H), 5,6-5,7 (м, 1H), 4,9-5,1 (м, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,44 (шир. дд, 1H, J=2,9, 5,1 Гц), 2,1-2,3 (м, 3H), 1,8-2,0 (м, 3H), 1,62 (дд, 3H, J=1,8, 6,3 Гц), 1,5-1,6 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,0-1,1 (м, 3H). Относительной стереохимией циклопропиловых заместителей является цис, а абсолютная стереохимия задана произвольно.

Пик 2, пример 58. 7-((R)-втор-Бутокси)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (18,5 мг, выход 36%). ЖХМС (ЭИР) *m/z* 482,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 9,42 (с, 1H), 8,62 (дд, 1H, J=1,8, 7,5 Гц), 7,64 (с, 1H), 7,41 (дд, 1H, J=1,0, 7,0 Гц), 6,3-6,5 (м, 1H), 5,6-5,7 (м, 1H), 4,9-5,1 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,1-2,3 (м, 3H), 1,8-2,0 (м, 3H), 1,5-1,7 (м, 8H), 1,06 (т, 3H, J=7,4 Гц). Относительной стереохимией циклопропиловых заместителей является цис, а абсолютная стереохимия задана произвольно.

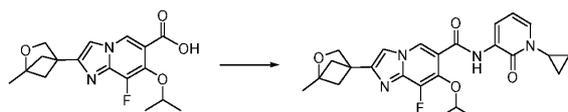
Примеры 59 и 60. 7-((S)-втор-Бутокси)-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и 7-((S)-втор-бутокси)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



7-((S)-втор-Бутокси)-N-(1-(цис-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид [пример 42] (54,00 мг, 112,15 мкмоль) отделяли с помощью СФХ (CHIRALPAK IB 30×250 мм, 5 мкм; способ: 40% MeOH без модификатора в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) с получением: Пик 1, пример 59: 7-((S)-втор-бутокси)-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (11 мг, выход 21%). ЖХМС (ЭИР) *m/z* 482,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 9,42 (с, 1H), 8,62 (дд, 1H, J=1,8, 7,5 Гц), 7,64 (с, 1H), 7,41 (дд, 1H, J=1,0, 7,0 Гц), 6,3-6,5 (м, 1H), 5,6-5,7 (м, 1H), 4,9-5,1 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,1-2,3 (м, 3H), 1,8-2,0 (м, 3H), 1,5-1,7 (м, 8H), 1,06 (т, 3H, J=7,4 Гц). Относительной стереохимией циклопропиловых заместителей является цис, а абсолютная стереохимия задана произвольно.

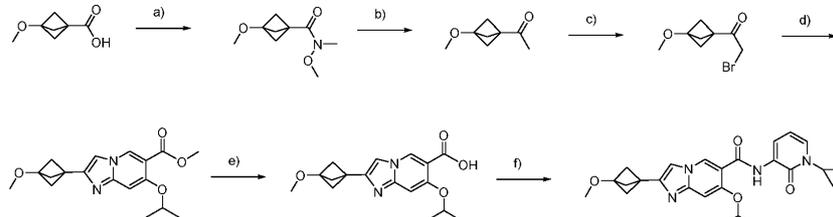
Пик 2: 7-((S)-втор-бутокси)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (6,8 мг, выход 11%). ЖХМС (ЭИР) *m/z* 482,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 9,42 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H, J=1,9, 7,4 Гц), 7,64 (с, 1H), 7,41 (дд, 1H, J=1,0, 7,0 Гц), 6,41 (т, 1H, J=7,3 Гц), 5,5-5,8 (м, 1H), 4,9-5,1 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,1-2,3 (м, 3H), 1,9-2,0 (м, 3H), 1,5-1,7 (м, 8H), 1,0-1,1 (м, 3H). Относительной стереохимией циклопропиловых заместителей является цис, а абсолютная стереохимия задана произвольно.

Пример 61. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



ТЗР (0,6 ммоль, 356 мкл, чистота 50% в EtOAc) добавляли к 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоте [получение 73] (40,0 мг, 0,119 ммоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-ону (23 мг, 0,16 ммоль, гидрохлорид) в пиридине (1,0 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD 19×100 мм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H<sub>2</sub>O, модификатор: 0,1% NH<sub>4</sub>OH) с получением 7-циклобутоксид-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида (30,7 мг, выход 55,0%). ЖХМС (ЭИР) m/z 466,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,87-0,96 (м, 2H) 1,03-1,09 (м, 2H) 1,43-1,47 (м, 9 H) 1,79 (дд, J=4,27, 1,22 Гц, 2H) 2,04 (дд, J=4,27, 1,83 Гц, 2H) 3,50 (ддд, J=11,44, 7,48, 4,27 Гц, 1H) 3,91 (с, 2H) 4,79 (дт, J=12,21, 6,10 Гц, 1H) 6,31 (т, J=7,02 Гц, 1H) 7,35 (дд, J=6,71, 1,83 Гц, 1H) 8,03 (д, J=3,05 Гц, 1H) 8,44 (дд, J=7,32, 1,83 Гц, 1H) 9,09 (д, J=1,22 Гц, 1H) 10,63 (с, 1H). <sup>19</sup>F ЯМР (470 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. -150,32 (с, 1F).

Пример 62. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида



Стадия а: ди(имидазол-1-ил)метанон (684,40 мг, 4,22 ммоль) добавляли к 3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоте (500 мг, 3,52 ммоль) в DCM (7,03 мл) при к.т. После перемешивания в течение 2 ч добавляли N-метоксиметанамина гидрохлорид (343 мг, 3,52 ммоль) и перемешивали при к.т. всю ночь. Смесь выливали в воду, трижды экстрагировали с помощью DCM, сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали, очищали на колонке с силикагелем (12 г, 0-100% 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах) с получением N,3-диметокси-N-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида (330 мг, 1,78 ммоль, выход 51%). (ЖХМС (ЭИР) m/z 186,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия b: Метиллитий (1,6 M, 1,39 мл) добавляли к N,3-диметокси-N-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамиду (330 мг, 1,78 ммоль) в THF (3,56 мл) при -78°C в атмосфере азота. Через 30 мин смесь нагревали до 0°C, а затем оставляли нагреваться до к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили нас. водн. NH<sub>4</sub>Cl, трижды экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением не обладающего УФ-активностью 1-(3-метокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)этанона (200 мг, 1,43 ммоль, выход 80%), который использовали сразу в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия с: диброммедь (446 мг, 2,00 ммоль) добавляли к 1-(3-метокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)этанону (200 мг, 1,43 ммоль) в EtOH (3,57 мл) при к.т. Смесь нагревали при 70°C в течение 25 мин, затем охлаждали до к.т., разбавляли водой и EtOAc, трижды экстрагировали EtOAc, промывали нас. водн. NaHCO<sub>3</sub>, затем солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали с получением 2-бром-1-(3-метокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)этанона (250 мг, 1,14 ммоль, выход 79%), который использовали сразу в следующей реакции без дополнительной очистки.

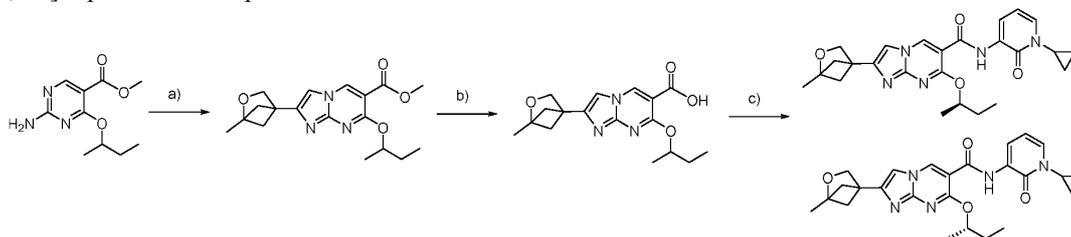
Стадия d: Смесь метил-6-амино-4-изопропоксиникотината [получение 2] (250 мг, 1,19 ммоль), 2-бром-1-(3-метокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)этанона (260,52 мг, 1,19 ммоль), NaHCO<sub>3</sub> (299,70 мг, 3,57 ммоль) в MeCN (1,90 мл) и толуола (2,85 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Добавляли диоксид кремния и MeOH и смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (сухой ввод, 24 г, градиент 0-70% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением этил-7-изопропокси-2-(3-метокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (200 мг, 605 мкмоль, выход 51%). (ЖХМС (ЭИР) m/z 330,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия e: Смесь метил-7-изопропокси-2-(3-метокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (200 мг, 605 мкмоль) и гидрата гидроксида лития (50,8 мг, 1,21 ммоль) в метаноле (605 мкл), THF (4,36 мл), воде (1,09 мл) перемешивали всю ночь при комнатной температуре перед нейтрализацией 4,0 M раствором хлористоводородной кислоты в диоксане. Смесь концентрировали с получением 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. Поды-

тожено 100% выход. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  316,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия f: ТЗР® (0,75 ммоль, 450 мкл, чистота 50% в EtOAc) добавляли к 2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоте (48 мг, 0,15 ммоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-ону (25 мг, 0,16 ммоль) в пиридине (1 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD 19×100 мм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H<sub>2</sub>O, модификатор: 0,1% NH<sub>4</sub>OH) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (24 мг, выход 35%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  449,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,91-0,93 (м, 2H) 1,05 (дд, J=7,32, 1,83 Гц, 2H) 1,54 (д, J=6,10 Гц, 6H) 2,18 (с, 6H) 3,27 (с, 3H) 3,48-3,54 (м, 1H) 5,02-5,15 (м, 1H) 6,31 (т, J=7,02 Гц, 1H) 7,21 (с, 1H) 7,34 (дд, J=6,71, 1,83 Гц, 1H) 7,85 (шир. с, 1H) 8,44 (дд, J=7,32, 1,83 Гц, 1H) 9,25 (с, 1H) 10,72 (с, 1H).

Примеры 63 и 64. (R)-7-(втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и (S)-7-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



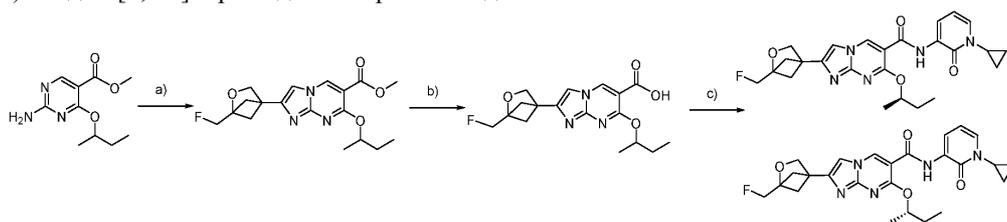
Стадия а: Смесь метил-2-амино-4-(втор-бутокси)пиримидин-5-карбоксилата [получение 75] (250 мг, 1,11 ммоль), 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)этан-1-она [получение 12] (304 мг, 1,39 ммоль), NaHCO<sub>3</sub> (280 мг, 3,33 ммоль) в MeCN (1,8 мл) и толуоле (2,7 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Добавляли диоксид кремния и MeOH и смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (сухой ввод, 24 г, градиент 0-70% 3:1 EtOAc/EtOH в гептанах) с получением метил-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (160 мг, 463 мкмоль, выход 41%). (ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  346,2 (M+H)<sup>+</sup>).

Стадия b: Смесь метил-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (160 мг, 463 мкмоль) и гидрата гидроксида лития (38,9 мг, 926 мкмоль) в метаноле (308 мкл), THF (2,2 мл), воде (555 мкл) перемешивали всю ночь при комнатной температуре перед нейтрализацией 4,0 М раствором хлористоводородной кислоты в диоксане. Смесь концентрировали с получением 7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. Подытожено 100% выход. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  332,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с: ТЗР (2,31 ммоль, 1,37 мл, чистота 50%) добавляли к 2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-[(1R)-1-метилпропокси]имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоте (153 мг, 462 мкмоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-ону (112 мг, 600 мкмоль, гидрохлорид) в пиридине (2,3 мл) при к.т. После перемешивания всю ночь смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хиральной СФХ (CHIRALPAK AD-H 30×250 мм, 5 мкм, способ: 30% EtOH с 0,1% DEA в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) с получением Пик 1: (R)-7-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, пример 63, стереохимия задана произвольно (44 мг, выход 20%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  464,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 0,90-0,96 (м, 2H) 1,02 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,16-1,25 (м, 2H) 1,55 (с, 3H) 1,61 (д, J=6,27 Гц, 3H) 1,86-1,95 (м, 1H) 1,96 (дд, J=4,52, 1,76 Гц, 2H) 2,11 (дд, J=4,64, 1,63 Гц, 2H) 2,18 (дд, J=14,05, 7,03 Гц, 1H) 3,44-3,51 (м, 1H) 4,09 (с, 2H) 5,66-5,81 (м, 1H) 6,23 (т, J=7,28 Гц, 1H) 7,07 (дд, J=7,03, 1,76 Гц, 1H) 7,27 (с, 1H) 8,53 (дд, J=7,28, 1,76 Гц, 1H) 9,16 (с, 1H) 10,81 (с, 1H), и Пик 2: (S)-7-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, пример 64, стереохимия задана произвольно (5,5 мг, выход 2,0%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  464,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 0,91-0,97 (м, 2H) 1,03 (т, J=7,53 Гц, 3H) 1,19 (д, J=6,78 Гц, 2H) 1,55 (с, 3H) 1,60-1,61 (м, 3H) 1,84-1,94 (м, 1H) 1,97 (дд, J=4,52, 1,76 Гц, 2H) 2,11 (дд, J=4,52, 1,51 Гц, 2H) 2,19 (дд, J=13,80, 7,15 Гц, 1H) 3,48 (с, 1H) 4,09 (с, 2H) 5,65-5,79 (м, 1H) 6,23 (т, J=7,15 Гц, 1H) 7,07 (дд, J=7,03, 1,76 Гц, 1H) 7,27 (с, 1H) 8,53 (дд, J=7,28, 1,76 Гц, 1H) 9,16 (с, 1H) 10,81 (с, 1H).

Примеры 65 и 66. (R)-7-(втор-Бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и (S)-7-(втор-

бутоксид-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид

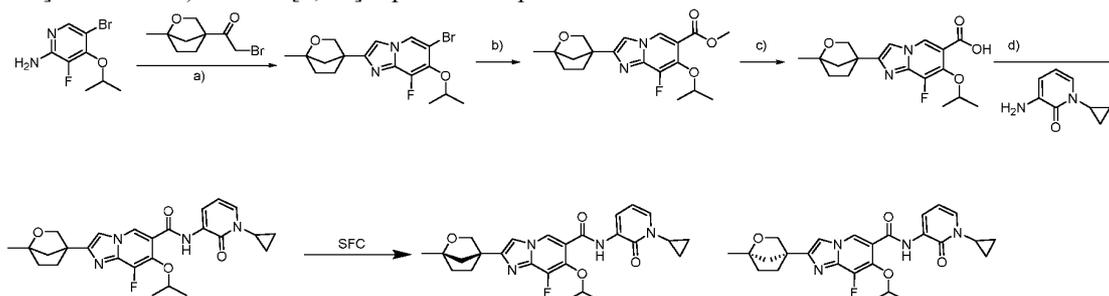


Стадия а: Смесь метил-2-амино-4-(втор-бутоксид)пиримидин-5-карбоксилата [получение 75] (250 мг, 1,11 ммоль), 2-бром-1-[1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]этанона (329 мг, 1,39 ммоль),  $\text{NaHCO}_3$  (280 мг, 3,33 ммоль, 129 мкл) в ацетонитриле (1,78 мл) и толуоле (2,66 мл) нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Добавляли диоксид кремния и  $\text{MeOH}$  и смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (сухой ввод, 24 г, градиент 0-70% 3:1  $\text{EtOAc}/\text{EtOH}$  в гептанах) с получением метил-7-(втор-бутоксид)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (160 мг, 440 мкмоль, выход 39%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  364,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Стадия b: Смесь метил-7-(втор-бутоксид)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (160 мг, 440 мкмоль) и гидрата гидроксида лития (37,0 мг, 881 мкмоль) в метаноле (293 мкл), THF (2,1 мл), воде (528 мкл) перемешивали всю ночь при комнатной температуре перед нейтрализацией 4,0 М раствором хлористоводородной кислоты в диоксане. Смесь концентрировали с получением 7-(втор-бутоксид)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. Подытожено 100% выход. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  350,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Стадия с: ТЗР (2,19 ммоль, 1,30 мл, чистота 50%) добавляли к 7-(втор-бутоксид)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоте (153 мг, 438 мкмоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-ону (106,2 мг, 569,3 мкмоль, гидрохлорид) в пиридине (2,0 мл) при к.т. После перемешивания в течение 3 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем  $\text{EtOAc}$ . Объединенную органическую фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью СФХ (CHIRALPAK AD-H  $30\times 250$  мм, 5 мкм, способ: 35%  $\text{MeOH}$  с 0,1% DEA в  $\text{CO}_2$  (скорость потока: 100 мл/мин, AVPR 120 бар, MBPR 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) с получением Пик 1: (R)-7-(втор-бутоксид)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, пример 65, стереохимия задана произвольно (18,6 мг, выход 8%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  464,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (470 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. -75,62 (к,  $J=6,20$  Гц, 1F);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. 0,91-0,96 (м, 2H) 1,03 (т,  $J=7,40$  Гц, 3H) 1,16-1,23 (м, 2H) 1,61-1,62 (м, 3H) 1,86-1,98 (м, 1H) 2,07 (дд,  $J=4,52, 1,51$  Гц, 2H) 2,19 (дт,  $J=13,99, 7,18$  Гц, 1H) 2,28 (дд,  $J=4,64, 1,63$  Гц, 2H) 3,42-3,53 (м, 1H) 4,16 (с, 2H) 4,64-4,79 (м, 2H) 5,68-5,78 (м, 1H) 6,24 (т,  $J=7,15$  Гц, 1H) 7,08 (дд,  $J=7,03, 1,76$  Гц, 1H) 7,31 (с, 1H) 8,53 (дд,  $J=7,28, 1,76$  Гц, 1H) 9,18 (с, 1H) 10,81 (с, 1H), и Пик 2: (S)-7-(втор-бутоксид)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, пример 66, стереохимия задана произвольно (17,7 мг, выход 8,0%, стереохимия задана произвольно). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  464,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (470 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. -75,62 (к,  $J=6,20$  Гц, 1F);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. 0,90-0,97 (м, 2H) 1,03 (т,  $J=7,40$  Гц, 3H) 1,16-1,24 (м, 2H) 1,61 (д,  $J=2,51$  Гц, 3H) 1,92 (дт,  $J=13,93, 6,84$  Гц, 1H) 2,07 (дд,  $J=4,52, 1,51$  Гц, 2H) 2,19 (дт,  $J=14,12, 7,12$  Гц, 1H) 2,28 (дд,  $J=4,64, 1,38$  Гц, 2H) 3,48 (дт,  $J=7,59, 3,61$  Гц, 1H) 4,16 (с, 2H) 4,62-4,79 (м, 2H) 5,68-5,78 (м, 1H) 6,24 (т,  $J=7,28$  Гц, 1H) 7,07 (дд,  $J=7,03, 1,76$  Гц, 1H) 7,30 (с, 1H) 8,53 (дд,  $J=7,40, 1,63$  Гц, 1H) 9,18 (с, 1H) 10,81 (с, 1H).

Примеры 67 и 68. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-8-фтор-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-8-фтор-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



Стадия а: К раствору соединения 5-бром-3-фтор-4-изопропокси-2-амино-1-циклопропилпиридин-2-она (200 мг, 797 мкмоль) и 2-бром-1-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этан-1-она (получение 15, 279 мг, 1,19

ммоль) в *t*-BuOH (10 мл) добавляли NaHCO<sub>3</sub> (134 мг, 1,59 ммоль) при 28°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE: EtOAc = 1:1) с получением соединения 6-бром-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (256 мг, 668 мкмоль, выход 84%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР) *m/z* 384,7 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР: (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,05 (с, 1H), 7,28 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,72-4,65 (м, 1H), 4,09 (дд, J<sub>1</sub>=7,0 Гц, J<sub>2</sub>=4,0 Гц, 1H), 3,96 (д, J=6,5 Гц, 1H), 2,20-2,13 (м, 1H), 2,09-2,07 (м, 1H), 1,99 (д, J=9,5 Гц, 1H), 1,93 (д, J=9,5 Гц, 1H), 1,86-1,78 (м, 2H), 1,47(с, 3H), 1,40 (д, J=6,0 Гц, 6H).

Стадия b: К раствору 6-бром-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (256 мг, 668 мкмоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (48,9 мг, 66,8 мкмоль) и TEA (676 мг, 6,68 ммоль) при 28°C. Смесь дегазировали 3 раза CO и перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 фунт/кв. дюйм) в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением метил-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (230 мг, выход 96%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР) *m/z* 363,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,52 (с, 1H), 7,37 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,62-4,56 (м, 1H), 4,11 (д, J=4,4 Гц, 1H), 3,97(д, J=6,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,23-2,15 (м, 1H), 2,12-2,07(м, 1H), 2,01 (д, J=9,6 Гц, 1H), 1,95 (д, J=9,6 Гц, 1H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,48(с, 3H), 1,38 (д, J=6,4 Гц, 6H).

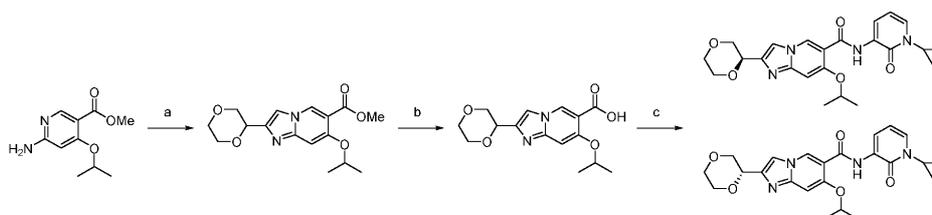
Стадия c: К раствору метил-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (230 мг, 634 мкмоль) в MeOH (9 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (79,9 мг, 1,90 ммоль) при 28°C. Реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 3 ч. MeOH выпаривали и смесь нейтрализовали конц. HCl до pH = 7 и сушили лиофилизацией с получением 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (263 мг, неочищенной, чистота 84%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ: 8,27 (д, J=18,8 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 4,58-4,55 (м, 1H), 3,87 (дд, J<sub>1</sub>=6,4 Гц, J<sub>2</sub>=3,6 Гц, 1H), 3,71 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,89-1,85 (м, 1H), 1,77-1,73 (м, 2H), 1,61 (д, J=11,6 Гц, 2H), 1,33 (с, 3H), 1,17 (д, J=6,0 Гц, 6H).

Стадия d: К раствору соединения 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (130 мг, 373 мкмоль) в пиридине (3 мл) добавляли 3-амино-1-циклопропилпиридин-2(1H)-он (123 мг, 821 мкмоль) и ТЗР® (3 мл, 50% мас./мас. в EtOAc) при 28°C. Смесь нагревали при 75°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавляли насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) до pH=7, экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) с получением рацемического N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (120 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) *m/z* 481,0 (M+H)<sup>+</sup>. Рацемический N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид дополнительно очищали с помощью препаративной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: от 50 до 50% 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O ETOH; скорость потока (80 мл/мин) с получением

Пик 1: N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-8-фтор-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид, пример 67, стереохимия задана произвольно (18,1 мг, выход 15%, э. и. больше 99%). ЖХМС (ЭИР) *m/z* 481,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР: (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,79 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,51 (дд, J<sub>1</sub>=7,5 Гц, J<sub>2</sub>=2,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,06 (дд, J<sub>1</sub>=7,0 Гц, J<sub>2</sub>=1,5 Гц, 1H), 6,22 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,00-4,94 (м, 1H), 4,11 (дд, J<sub>1</sub>=6,5 Гц, J<sub>2</sub>=3,0 Гц, 1H), 3,98 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,46-3,41 (м, 1H), 2,22-2,06 (м, 2H), 2,03-1,94 (м, 2H), 1,90-1,79 (м, 2H), 1,54 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,47 (с, 3H), 1,17 (к, J=7,0 Гц, 2H), 0,91 (к, J=6,5 Гц, 2H).

Пик 2, пример 68: N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-8-фтор-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (26,8 мг, выход 22%, э. и. больше 99%) в виде желтого твердого вещества, стереохимия задана произвольно. ЖХМС (ЭИР) *m/z* 481,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР: (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,79 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,52 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,06 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,22 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,98-4,95 (м, 1H), 4,12-3,97 (м, 2H), 3,43 (с, 1H), 2,19-2,09 (м, 2H), 2,03-1,94 (м, 2H), 1,87-1,80 (м, 2H), 1,55 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,48 (с, 3H), 1,17 (д, J=7,0 Гц, 2H), 0,91 (с, 2H).

Примеры 69 и 70. (R)-N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1,4-диоксан-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид и (S)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1,4-диоксан-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

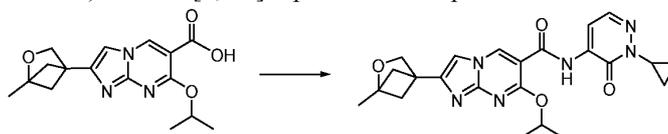


Стадия а: Смесь метил-6-амино-4-изопропоксиникотината [получение 2] (300 мг, 1,43 ммоль), 2-хлор-1-(1,4-диоксан-2-ил)этан-1-она (587 мг, 3,57 ммоль),  $\text{NaHCO}_3$  (359 мг, 4,28 ммоль) в АСН (2,3 мл) и толуоле (3,4 мл) нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Добавляли диоксид кремния и  $\text{MeOH}$  и смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (сухой ввод, 24 г, градиент 0-30% 3:1  $\text{EtOAc/EtOH}$  в гептанах) с получением метил-2-(1,4-диоксан-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (175 мг, 546 мкмоль, выход 38%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  321,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия b: Смесь метил-2-(1,4-диоксан-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (75,0 мг, 234 мкмоль) и  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (19,6 мг, 468 мкмоль) в  $\text{MeOH}$  (234 мкл),  $\text{THF}$  (1,7 мл), воде (421 мкл) перемешивали всю ночь при к.т. перед тем, как нейтрализовали 4,0 М раствором хлористоводородной кислоты в диоксане. Смесь концентрировали с получением 2-(1,4-диоксан-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. Подытожено 100% выход. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  307,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

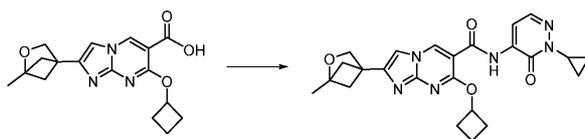
Стадия с: ТЗР (1,18 ммоль, 699 мкл, чистота 50% в  $\text{EtOAc}$ ) добавляли к 2-(1,4-диоксан-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоте (72,0 мг, 235 мкмоль) и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-ону (57,0 мг, 305 мкмоль, гидрохлорид) в пиридине (1,6 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью  $\text{DCM}$ , а затем  $\text{EtOAc}$ , сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хиральной СФХ (CHIRAL-PAK IA 30×250 мм, 5 мкм, способ: 50%  $\text{EtOH}$  с 0,1%  $\text{DEA}$  в  $\text{CO}_2$  (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) с получением Пик 1: (R)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1,4-диоксан-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид, пример 69, стереохимия задана произвольно (11,4 мг, выход 11%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  439,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. 0,89-1,00 (м, 2H) 1,16-1,22 (м, 2H) 1,65 (д, J=2,51 Гц, 3H) 1,67 (д, J=2,26 Гц, 3H) 3,47 (дт, J=7,72, 3,55 Гц, 1H) 3,73-3,85 (м, 3H) 3,94-4,00 (м, 2H) 4,17 (дд, J=11,55, 2,76 Гц, 1H) 4,84-4,94 (м, 2H) 6,24 (т, J=7,15 Гц, 1H) 7,07 (дд, J=6,90, 1,88 Гц, 2H) 7,53 (с, 1H) 8,56 (дд, J=7,53, 1,76 Гц, 1H) 9,01 (с, 1H) 10,77 (с, 1H), и Пик 2: (S)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1,4-диоксан-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид, пример 70, стереохимия задана произвольно (10,7 мг, выход 10%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  439,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. 0,89-0,97 (м, 2H) 1,18 (к, J=6,94 Гц, 2H) 1,65 (д, J=2,26 Гц, 3H) 1,66 (д, J=2,51 Гц, 3H) 3,46 (дт, J=7,59, 3,61 Гц, 1H) 3,73-3,85 (м, 3H) 3,96 (дд, J=6,78, 2,51 Гц, 2H) 4,16 (дд, J=11,55, 2,76 Гц, 1H) 4,82-4,91 (м, 2H) 6,24 (т, J=7,28 Гц, 1H) 7,02 (с, 1H) 7,06 (дд, J=7,03, 1,76 Гц, 1H) 7,53 (с, 1H) 8,56 (дд, J=7,53, 1,76 Гц, 1H) 9,01 (с, 1H) 10,77 (с, 1H).

Пример 71. N-(2-Циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



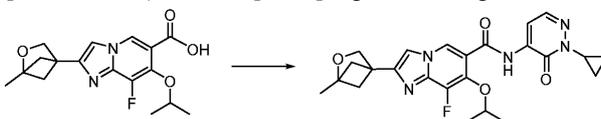
ТЗР (0,87 ммоль, 517 мкл, чистота 50% в  $\text{EtOAc}$ ) добавляли к 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоте [получение 8] (100 мг, 0,217 ммоль) и 4-амино-2-циклопропилпиридазин-3-ону (53 мг, 0,282 ммоль, гидрохлорид) в пиридине (1,6 мл) при к.т. После перемешивания в течение 4 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью  $\text{DCM}$ , а затем  $\text{EtOAc}$ , сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г, градиент 0-50% 3:1  $\text{EtOAc:EtOH}$  в гептане) с получением N-(2-циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (12,6 мг, выход 13%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  450,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. 1,05 (дд, J=7,53, 2,26 Гц, 2H) 1,21 (дд, J=4,27, 2,51 Гц, 2H) 1,55 (с, 3H) 1,66 (д, J=6,02 Гц, 6H) 1,96 (дд, J=4,52, 1,51 Гц, 2H) 2,11 (дд, J=4,52, 1,51 Гц, 2H) 4,08 (с, 2H) 4,26 (дт, J=7,78, 3,64 Гц, 1H) 5,88 (квин, J=6,21 Гц, 1H) 7,76 (д, J=4,77 Гц, 1H) 8,21 (д, J=4,77 Гц, 1H) 9,16 (с, 1H) 11,05 (с, 1H).

Пример 72. 7-Циклобутокси-N-(2-циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



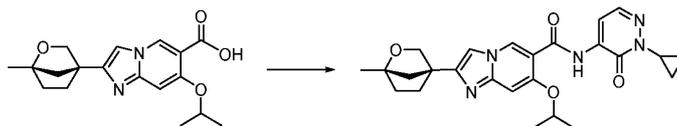
ТЗР (728 мкмоль, 433 мкл, чистота 50%) добавляли к 7-(циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоте (60 мг, 182 мкмоль) и 4-амино-2-циклопропилпиридазин-3-ону (44 мг, 236 мкмоль, гидрохлорид) в пиридине (1,2 мл) при к.т. После перемешивания в течение 4 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Sunfire C18 100×19 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H<sub>2</sub>O; модификатор: 0,1% TFA) с получением 7-(циклобутокси)-N-(2-циклопропил-3-оксо-пиридазин-4-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (9,8 мг, выход 9,0%, трифторуксусная кислота). ЖХМС (ЭИР) m/z 463,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,99-1,04 (м, 2H) 1,07-1,11 (м, 2H) 1,44 (с, 3H) 1,75-1,81 (м, 3H) 1,93-2,00 (м, 1H) 2,04 (дд, J=4,27, 1,22 Гц, 2H) 2,54-2,61 (м, 4H) 3,90 (с, 2H) 4,14-4,22 (м, 1H) 5,47 (квин, J=7,17 Гц, 1H) 7,80 (с, 1H) 7,96 (д, J=4,27 Гц, 1H) 8,15 (д, J=4,88 Гц, 1H) 9,60 (с, 1H) 10,92 (с, 1H).

Пример 73. N-(2-Циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



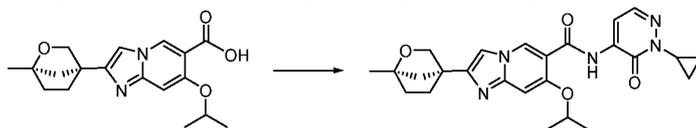
ТЗР (717 мкмоль, 427 мкл, чистота 50%) добавляли к 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоте [получение 73] (60 мг, 179 мкмоль) и 4-амино-2-циклопропилпиридазин-3-ону (44 мг, 233 мкмоль, гидрохлорид) в пиридине (1,2 мл) при к.т. После перемешивания в течение 4 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Sunfire C18 100×19 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H<sub>2</sub>O; модификатор: 0,1% TFA) с получением N-(2-циклопропил-3-оксо-пиридазин-4-ил)-8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (16,9 мг, выход 16,0%, трифторуксусная кислота). ЖХМС (ЭИР) m/z 467,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,99-1,04 (м, 2H) 1,06-1,10 (м, 2H) 1,43-1,46 (м, 3H) 1,47 (д, J=6,10 Гц, 6H) 1,80 (дд, J=4,27, 1,83 Гц, 2H) 2,05 (дд, J=4,58, 1,53 Гц, 2H) 3,92 (с, 2H) 4,14 - 4,21 (м, 1H) 4,80 - 4,89 (м, 1H) 7,95 (д, J=4,27 Гц, 1H) 8,05 (д, J=3,05 Гц, 1H) 8,16 (д, J=4,88 Гц, 1H) 9,16 (с, 1H) 10,91 (с, 1H). <sup>19</sup>F ЯМР (470 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. -150,06 (с, 1F).

Пример 74. N-(2-Циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



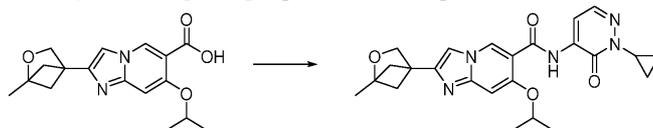
ТЗР (726 мкмоль, 432 мкл, чистота 50%) добавляли к 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоте [получение 59A] (60 мг, 181 мкмоль) и 4-амино-2-циклопропилпиридазин-3-ону (44 мг, 236 мкмоль, гидрохлорид) в пиридине (1,2 мл) при к.т. После перемешивания в течение 4 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Sunfire C18 100×19 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H<sub>2</sub>O; модификатор: 0,1% TFA) с получением N-(2-циклопропил-3-оксо-пиридазин-4-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (79,9 мг, выход 75%, трифторуксусная кислота). ЖХМС (ЭИР) m/z 464,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,99-1,04 (м, 2H) 1,05-1,10 (м, 2H) 1,41 (с, 3H) 1,58 (д, J=6,10 Гц, 6H) 1,71-1,77 (м, 1H) 1,84 (тд, J=12,21, 4,27 Гц, 1H) 1,90-1,97 (м, 2H) 2,01-2,12 (м, 2H) 3,84 (д, J=6,71 Гц, 1H) 3,93 (дд, J=6,41, 3,36 Гц, 1H) 4,13-4,21 (м, 1H) 5,19-5,26 (м, 1H) 7,38 (с, 1H) 7,96 (д, J=4,88 Гц, 1H) 8,08 (с, 1H) 8,13-8,17 (м, 1H) 9,42 (с, 1H) 10,91 (с, 1H).

Пример 75. N-(2-Циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



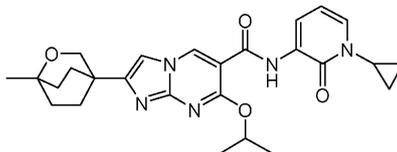
ТЗР (726 мкмоль, 432 мкл, чистота 50%) добавляли к 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоте [получение 59В] (60 мг, 181 мкмоль) и 4-амино-2-циклопропилпиридазин-3-ону (44 мг, 236 мкмоль, гидрохлорид) в пиридине (1,2 мл) при к.т. После перемешивания в течение 4 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Sunfire C18 100×19 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H<sub>2</sub>O; модификатор: 0,1% TFA) с получением N-(2-циклопропил-3-оксо-пиридазин-4-ил)-7-изопропокси-2-[(1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида (65,7 мг, выход 62,0%, трифторуксусная кислота) ЖХМС (ЭИР) m/z 464,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,99-1,04 (м, 2H) 1,06-1,10 (м, 2H) 1,41 (с, 3H) 1,58 (д, J=6,10 Гц, 6H) 1,68-1,78 (м, 1H) 1,84 (тд, J=12,21, 4,88 Гц, 1H) 1,91-1,97 (м, 2H) 2,00-2,12 (м, 2H) 3,84 (д, J=6,10 Гц, 1H) 3,93 (дд, J=6,41, 3,36 Гц, 1H) 4,14-4,21 (м, 1H) 5,21 (дт, J=11,75, 6,03 Гц, 1H) 7,36 (с, 1H) 7,96 (д, J=4,88 Гц, 1H) 8,06 (шир. с, 1H) 8,16 (д, J=4,88 Гц, 1H) 9,41 (с, 1H) 10,92 (с, 1H).

Пример 76. N-(2-Циклопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



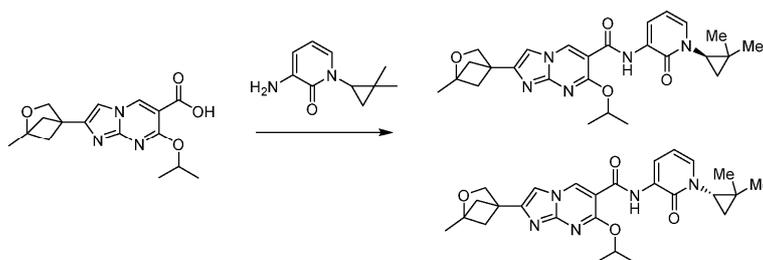
ТЗР (420,42 мкмоль, 250 мкл, чистота 50%) добавляли к 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоте [получение 4] (35 мг, 105 мкмоль) и 4-амино-2-циклопропилпиридазин-3-ону (19 мг, 105 мкмоль, HCl) в пиридине (1,0 мл) при к.т. После перемешивания в течение 4 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Sunfire C18 100×19 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H<sub>2</sub>O; модификатор: 0,1% TFA) с получением N-(2-циклопропил-3-оксопиридазин-4-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (7,8 мг, выход 13%, трифторуксусная кислота). ЖХМС (ЭИР) m/z 449,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,99-1,04 (м, 2H) 1,06-1,10 (м, 2H) 1,45 (с, 3H) 1,57 (д, J=6,10 Гц, 6H) 1,83-1,90 (м, 2H) 2,07-2,14 (м, 2H) 3,93 (с, 2H) 4,17 (тт, J=7,63, 3,66 Гц, 1H) 5,19 (дт, J=11,75, 6,03 Гц, 1H) 7,36 (с, 1H) 7,96 (д, J=4,27 Гц, 1H) 8,05 (шир. с, 1H) 8,16 (д, J=4,27 Гц, 1H) 9,40 (с, 1H) 10,93 (с, 1H).

Пример 77. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



К раствору соединения 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 45] (30,0 мг, 86,9 мкмоль) и 3-амино-1-циклопропилпиримидин-2(1H)-она (19,6 мг, 130 мкмоль) в пиридине (4 мл) добавляли EtOAc раствор ТЗР® (4 мл, 50% масс/масса). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который разбавляли насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> до pH 7. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм × 5 мкм, вода (0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O+10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN в виде подвижной фазы от 27% до 57%, время градиента = 10 мин, скорость потока (мл/мин): 25) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (26 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z 478,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. = 10,78 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,53-8,50 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,24-6,20 (м, 1H), 5,89-5,84 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,49-3,44 (м, 1H), 2,25-2,19 (м, 2H), 2,02-1,95 (м, 4H), 1,79-1,72 (м, 2H), 1,63 (д, J=6,4 Гц, 6H), 1,20-1,15 (м, 5H), 0,94-0,90 (м, 2H).

Примеры 78 и 79. (R)-N-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида и (S)-N-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



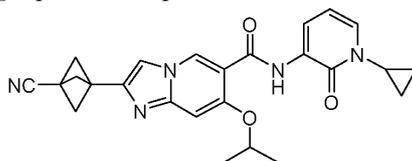
К раствору 3-амино-1-(2,2-диметилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида [получение 46], (60 мг, 279,47 мкмоль) и 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 8] (90 мг, 284 мкмоль) в пиридине (1 мл) добавляли ТЗР® (1 мл, 50% мас./мас. в EtOAc). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью преп.-ТСХ (EtOAc) с получением рацемического N-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (60 мг, выход 45%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z 478,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Энантиомеры N-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (60 мг, 125,64 мкмоль) разделяли с помощью СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: от 50% до 50% 0,1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O MeOH; скорость потока (мл/мин): 80; темп. колонки: 35°C) с получением

Пик 1, пример 78, (R)-N-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида в виде беловатого твердого вещества (27,5 мг, выход 45%, э. и. больше 99%, время удерживания = 2,620 мин, стереохимия задана произвольно). ЖХМС (ЭИР) m/z 478,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ м.д. = 10,75 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,30 (т, J=7,0 Гц, 1H), 5,65-5,55 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,54 (д, J=5,5 Гц, 6H), 1,43 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,10-1,00 (м, 1H), 0,90-0,80 (м, 1H), 0,76 (с, 3H).

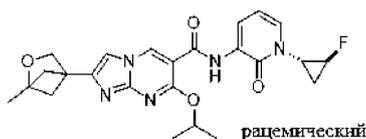
Пик 2, пример 79, (S)-N-(1-(2,2-диметилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида в виде беловатого твердого вещества (28 мг, выход 47%, э. и. больше 99%, время удерживания = 3,215 мин, стереохимия задана произвольно). ЖХМС (ЭИР) m/z 478,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ м.д. = 10,75 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,30 (т, J=7,0 Гц, 1H), 5,65-5,55 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,54 (д, J=5,5 Гц, 6H), 1,43 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,10-1,00 (м, 1H), 0,90-0,80 (м, 1H), 0,76 (с, 3H).

Пример 80. 2-(3-Циано-1-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



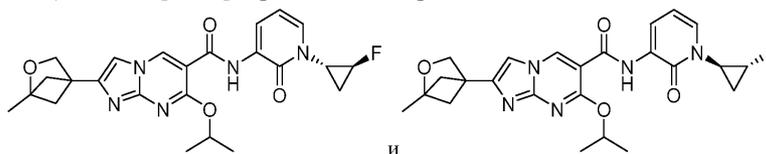
К смеси 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-она (26,4 мг, 141 мкмоль, гидрохлорид), 2-(3-циано-1-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (40,0 мг, 128 мкмоль) и НАТУ (53,9 мг, 141 мкмоль) в DMF (1 мл) добавляли основание Хунига (66,4 мг, 514 мкмоль, 89,5 мкл). Смесь перемешивали при 22°C всю ночь. Реакционную смесь разделяли между EtOAc/водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой преп.-ВЭЖХ (колонка SunFire C18, скорость потока 60 мл/мин, MeCN/H<sub>2</sub>O/0,1% TFA; градиент (% органич.): 5-50). 2-(3-Циано-1-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (21,7 мг, 48,9 мкмоль, выход 38,1%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 444,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,83-0,94 (м, 2H), 1,01-1,08 (м, 2H), 1,53 (д, J=6,10 Гц, 6H), 2,59 (с, 6H), 3,35 (шир. с, 1H), 5,06 (дт, J=11,75, 6,03 Гц, 1H), 6,24-6,36 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,34 (дд, J=6,71, 1,83 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,44 (дд, J=7,32, 1,83 Гц, 1H), 9,24 (с, 1H), 10,72 (с, 1H).

Пример 81. Рацемический N-(1-транс-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



К смеси 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 8] (59,0 мг, 186 мкмоль), рац-(транс)-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она [получение 61] (41,9 мг, 204,51 мкмоль, гидрохлорид) в пиридине (1 мл) добавляли ТЗР® (592 мг, 930 мкмоль, 553 мкл, 50% мас./мас.) при к.т. Сосуд, содержащий эту реакционную смесь, закрывали и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью системы очистки обращенно-фазовой преп.-ВЭЖХ (колонка C18, 5-60% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA) с получением рацемического N-(1-(1-транс-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (75,0 мг, 129 мкмоль, выход 69,4%, трифторуксусная кислота) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 468,1 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 1,48-1,58 (м, 1H) 1,53-1,55 (м, 3H) 1,72 (дд, J=6,27, 1,00 Гц, 6H) 1,76-1,85 (м, 1H) 1,97-2,02 (м, 2H) 2,20-2,25 (м, 2H) 3,78-3,88 (м, 1H) 4,06 (с, 2H) 4,82-5,03 (м, 1H) 5,84 (квин., J=6,21 Гц, 1H) 6,41 (т, J=7,15 Гц, 1H) 7,30 (дд, J=7,03, 1,76 Гц, 1H) 7,90-7,97 (м, 1H) 8,57 (дд, J=7,53, 1,76 Гц, 1H) 9,56-9,67 (м, 1H).

Примеры 82 и 83. N-(1-((1S,2S)-2-Фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида и N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



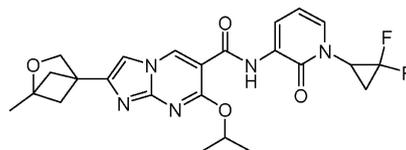
[абсолютная стереохимия задана произвольно]

Хиральную СФХ (Daicel Chiralpak AD-H; 250×30 мм, 5 мкм; 30% EtOH + 0,1% Et<sub>2</sub>NH в CO<sub>2</sub>) использовали для очистки рацемического N-(1-(1-транс-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида [пример 81] с получением:

Пик 1: пример 82: N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида, стереохимия задана произвольно (9,8 мг, 11,3%, э. и. больше 99%); ЖХМС  $m/z = 467,9 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 1,49-1,56 (м, 4H) 1,67 (дд, J=6,27, 1,51 Гц, 6H) 1,78-1,84 (с, 1H) 1,86-1,90 (м, 2H) 2,13 (дд, J=4,77, 1,51 Гц, 2H) 3,76-3,81 (м, 1H) 4,02 (с, 2H) 4,96-5,02 (м, 1H) 5,75-5,86 (м, 1H) 6,39 (т, J=7,15 Гц, 1H) 7,26 (д, J=5,02 Гц, 1H) 7,63 (с, 1H) 8,57 (дд, J=7,66, 1,63 Гц, 1H) 9,41 (с, 1H).

Пик 2: пример 83: N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида, стереохимия задана произвольно (9,3 мг, 10,7%, э. и. 85%); ЖХМС  $m/z = 467,9 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 1,48-1,54 (м, 4H) 1,67 (дд, J=6,27, 1,51 Гц, 6H) 1,79-1,84 (с, 1H) 1,86-1,91 (м, 2H) 2,13 (дд, J=4,77, 1,51 Гц, 2H) 3,75-3,80 (м, 1H) 4,03 (с, 2H) 4,95-5,01 (м, 1H) 5,77-5,86 (м, 1H) 6,39 (т, J=7,15 Гц, 1H) 7,25 (д, J=5,02 Гц, 1H) 7,62 (с, 1H) 8,57 (дд, J=7,66, 1,63 Гц, 1H) 9,42 (с, 1H).

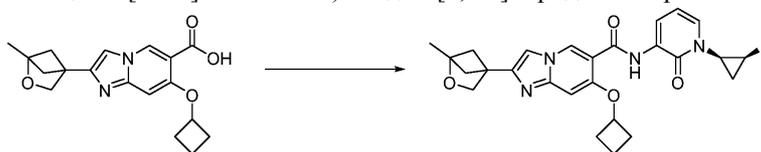
Пример 84. N-(1-(2,2-Дифторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



В сосуд, заполненный 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислотой [получение 8] (43,6 мг, 138 мкмоль), 3-амино-1-(2,2-дифторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлоридом [получение 60] (25,6 мг, 138 мкмоль) и пиридином (1 мл), добавляли EtOAc раствор ТЗР® (437 мг, 687 мкмоль, 409 мкл, 50% мас./мас.) при к.т. Сосуд герметично закрывали и поддерживали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью системы очистки обращенно-фазовой преп.-ВЭЖХ (колонка C18, 10-90% ацетонитрила в

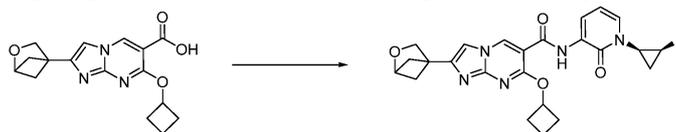
воде с 0,1% TFA) с получением N-[1-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]-2-оксо-3-пиридил]-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (24,1 мг, 40,2 мкмоль, выход 29,2%, трифторуксусная кислота) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 486,2 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 1,49-1,58 (м, 3H) 1,71 (дд,  $J=6,27, 2,76$  Гц, 6H) 1,95-2,04 (м, 2H) 2,05-2,18 (м, 1H) 2,18-2,33 (м, 3H) 4,01-4,11 (м, 3H) 5,83 (spt,  $J=6,23$  Гц, 1H) 6,44 (т,  $J=7,28$  Гц, 1H) 7,36 (дд,  $J=7,15, 1,63$  Гц, 1H) 7,88-7,98 (м, 1H) 8,59 (дд,  $J=7,53, 1,76$  Гц, 1H) 9,56-9,67 (м, 1H).

Пример 85. (рац)-Цис-7-циклобутокси-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



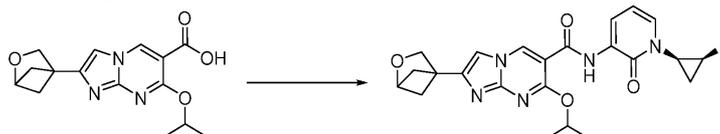
Получали способом, подобным для 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида, но путем сочетания 7-(циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 33] с (рац)-цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-оном [получение 63]. ЖХМС  $m/z = 479,4 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ ) Shift 9,39 (с, 1H), 8,62 (дд,  $J=1,68, 7,48$  Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,39-7,47 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,42 (т,  $J=7,25$  Гц, 1H), 5,16-5,25 (м, 1H), 4,89-4,95 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,39-3,47 (м, 1H), 2,62-2,74 (м, 4H), 2,17-2,23 (м, 2H), 2,04-2,15 (м, 1H), 1,99 (дд,  $J=1,68, 4,58$  Гц, 2H), 1,83-1,95 (м, 1H), 1,47-1,62 (м, 5H).

Пример 86. (рац)-Цис-2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутокси-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



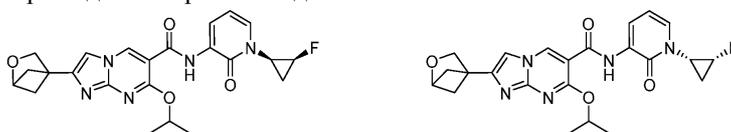
Получали способом, подобным для 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида, но путем сочетания 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 30] с (рац)-цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-оном [получение 63]. ЖХМС  $m/z = 466,5 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,62 (с, 1H), 8,61 (дд,  $J=1,68, 7,48$  Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,45 (шир. д,  $J=7,17$  Гц, 1H), 6,43 (т,  $J=7,25$  Гц, 1H), 5,64 (квин,  $J=7,17$  Гц, 1H), 4,91-4,94 (м, 1H), 4,70 (с, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,40-3,46 (м, 2H), 2,62-2,77 (м, 4H), 2,30-2,36 (м, 2H), 2,01-2,12 (м, 1H), 1,98 (дд,  $J=1,68, 4,73$  Гц, 2H), 1,81-1,93 (м, 1H), 1,50-1,63 (м, 2H).

Пример 87. (рац)-Цис-2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



Получали способом, подобным для 7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида, но путем сочетания 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 26] с (рац)-цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-оном [получение 63].  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,61 (с, 1H), 8,61 (дд,  $J=1,68, 7,32$  Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,44 (д,  $J=7,02$  Гц, 1H), 6,42 (т,  $J=7,25$  Гц, 1H), 5,82 (квин.,  $J=6,26$  Гц, 1H), 4,90-5,07 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,39-3,47 (м, 1H), 2,34 (д,  $J=4,88$  Гц, 2H), 1,99 (дд,  $J=1,68, 4,73$  Гц, 2H), 1,70 (дд,  $J=1,98, 6,26$  Гц, 6H), 1,52-1,61 (м, 2H).

Примеры 88 и 89. 2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида и 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



[абсолютная стереохимия задана произвольно]

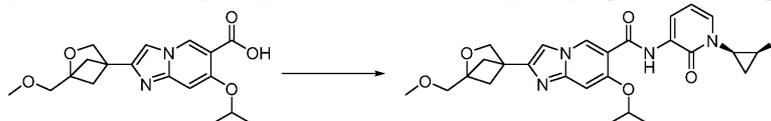
(рац)-Цис-2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида [пример 87] подвергали преп.-СФХ

(Daicel Chiralpak AD-H; 250×30 мм, 5 мкм; 40% EtOH + 0,1% Et<sub>2</sub>NH в CO<sub>2</sub>) с получением энантиомерно обогащенных образцов:

Пик 1, пример 88: 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, стереохимия задана произвольно, (э.и. больше 99%): ЖХМС  $m/z = 454,4 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,40 (с, 1H), 8,60 (дд, J=1,68, 7,32 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,40 (д, J=6,87 Гц, 1H), 6,40 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,74-5,83 (м, 1H), 4,94-5,06 (м, 1H), 4,90-4,91 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,38-3,43 (м, 1H), 2,25 (д, J=5,04 Гц, 2H), 1,87 (дд, J=1,68, 4,73 Гц, 2H), 1,64 (дд, J=2,06, 6,18 Гц, 6H), 1,51-1,60 (м, 2H).

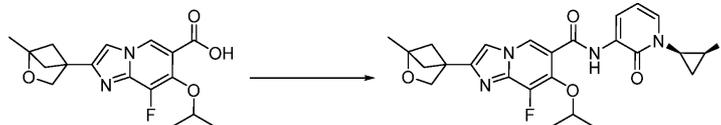
Пик 2, пример 89: 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, стереохимия задана произвольно, (э.и. 94%): ЖХМС  $m/z = 454,4 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,40 (с, 1H), 8,60 (дд, J=1,75, 7,40 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,40 (д, J=6,10 Гц, 1H), 6,40 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,78 (квин, J=6,26 Гц, 1H), 4,91-5,06 (м, 1H), 4,89-4,91 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,38-3,43 (м, 1H), 2,25 (д, J=4,88 Гц, 2H), 1,87 (дд, J=1,83, 4,73 Гц, 2H), 1,64 (дд, J=1,98, 6,26 Гц, 6H), 1,51-1,60 (м, 2H).

Пример 90. (рац)-Цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



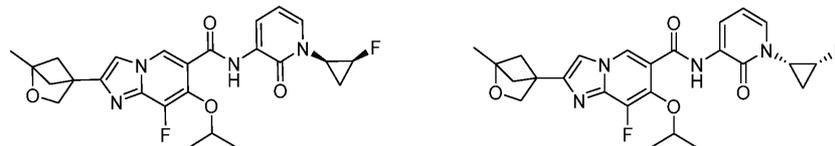
Получали способом, подобным для 7-циклобутокс-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, но путем сочетания 7-изопропокси-2-[1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил]имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [пример 11, стадия b] с (рац)-цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиримидин-2(1H)-оном [получение 63]. ЖХМС  $m/z = 498,5 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) Shift 9,36-9,42 (м, 1H), 8,59 (дд, J=1,68, 7,48 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,39 (шир. д, J=6,87 Гц, 1H), 6,39 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,70-5,83 (м, 1H), 5,00-5,07 (м, 1H), 4,89-4,94 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,42 (с, 4H), 2,18 (дд, J=1,53, 4,58 Гц, 2H), 1,92 (дд, J=1,60, 4,50 Гц, 2H), 1,63 (дд, J=1,68, 6,26 Гц, 6H), 1,48-1,59 (м, 2H).

Пример 91. (рац)-Цис-8-фтор-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



Получали способом, подобным для 7-циклобутокс-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, но путем сочетания 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 73] с (рац)-цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиримидин-2(1H)-оном [получение 63]. ЖХМС  $m/z = 485,4 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,01 (с, 1H), 8,60 (дд, J=1,60, 7,40 Гц, 1H), 7,87 (д, J=2,90 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,00 Гц, 1H), 6,40 (т, J=7,25 Гц, 1H), 4,89-4,96 (м, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,37-3,43 (м, 1H), 2,15 (дд, J=1,53, 4,58 Гц, 2H), 1,90 (дд, J=1,60, 4,50 Гц, 2H), 1,54-1,59 (м, 1H), 1,47-1,54 (м, 10H).

Пример 92 и 93. 8-Фтор-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и 8-фтор-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



[абсолютная стереохимия задана произвольно]

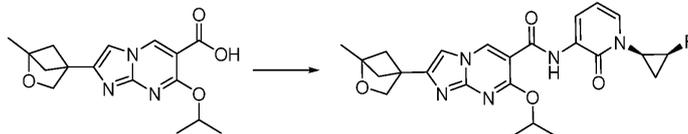
(рац)-Цис-8-фтор-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид [пример 91] подвергли преп.-СФХ (Daicel Chiralpak AD-H; 250×30 мм, 5 мкм; 40% EtOH + 0,1% Et<sub>2</sub>NH в CO<sub>2</sub>) с получением энантиомерно обогащенных образцов:

Пик 1, пример 92: 8-фтор-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, стереохимия задана произвольно (э. и. больше 99%); ЖХМС  $m/z = 485,4 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) сдвиг 9,03 (д, J=1,07 Гц, 1H), 8,62 (дд, J=1,68, 7,48 Гц, 1H), 7,89 (д, J=3,05 Гц, 1H), 7,43 (д, J=6,87 Гц,

1Н), 6,43 (т, J=7,25 Гц, 1Н), 4,94-4,98 (м, 1Н), 4,05 (с, 2Н), 3,39-3,46 (м, 1Н), 2,17 (дд, J=1,68, 4,58 Гц, 2Н), 1,88-1,96 (м, 3Н), 1,57-1,61 (м, 1Н), 1,53-1,56 (м, 7Н), 1,52 (с, 3Н)

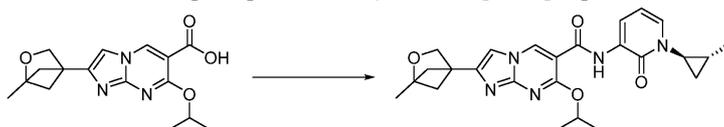
Пик 2, пример 93: 8-фтор-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид, стереохимия задана произвольно (э. и. 98%); ЖХМС  $m/z = 485,5 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ ) сдвиг 9,03 (д, J=1,07 Гц, 1Н), 8,62 (дд, J=1,68, 7,48 Гц, 1Н), 7,89 (д, J=3,05 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=5,95 Гц, 1Н), 6,43 (т, J=7,17 Гц, 1Н), 4,93-4,99 (м, 1Н), 4,05 (с, 2Н), 3,40-3,45 (м, 1Н), 2,17 (дд, J=1,68, 4,58 Гц, 2Н), 1,87-1,97 (м, 3Н), 1,57-1,62 (м, 1Н), 1,55 (т, J=5,04 Гц, 7Н), 1,52 (с, 3Н).

Пример 94. (рац)-Цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



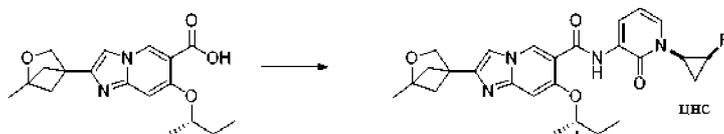
Получали способом, подобным для N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, но с использованием 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 8] и (рац)-цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она [получение 63]. ЖХМС  $m/z = 468,4 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  11,50 (с, 1Н), 10,29 (с, 1Н), 9,28 (дд, J=1,68, 7,32 Гц, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,27 (д, J=7,02 Гц, 1Н), 7,17 (т, J=7,25 Гц, 1Н), 6,42 (квин, J=6,18 Гц, 1Н), 5,79-6,00 (м, 1Н), 4,69 (с, 2Н), 4,26-4,33 (м, 1Н), 3,71 (с, 1Н), 3,55 (с, 1Н), 2,78-2,84 (м, 1Н), 2,78-2,84 (м, 2Н), 2,57 (дд, J=1,60, 4,35 Гц, 2Н), 2,36 (дд, J=3,59, 6,18 Гц, 6Н), 2,24 (с, 3Н).

Пример 95. (рац)-транс-7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



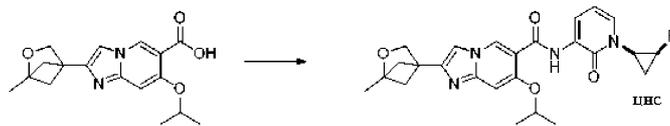
Получали способом, подобным для N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, но с использованием 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 8] и трансрацемического 3-амино-1-(2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида [получение 76]. ЖХМС  $m/z = 464,5 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,63 (с, 1Н), 9,63 (с, 1Н), 8,40 (дд, J=1,68, 7,32 Гц, 1Н), 7,92 (шир. с, 1Н), 7,37 (дд, J=1,60, 6,94 Гц, 1Н), 6,31 (т, J=7,17 Гц, 1Н), 5,63 (квин, J=6,14 Гц, 1Н), 3,92 (с, 2Н), 3,18-3,22 (м, 1Н), 2,07-2,14 (м, 2Н), 1,83 (шир. д, J=4,27 Гц, 2Н), 1,59 (дд, J=2,52, 6,18 Гц, 6Н), 1,44 (с, 3Н), 1,17-1,26 (м, 4Н), 1,07-1,12 (м, 1Н), 0,83-0,92 (м, 1Н).

Пример 96. 7-((S)-втор-Бутокси)-N-(1-цис-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



Получали в виде смеси диастереомеров способом, подобным для (S)-7-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид [пример 19], но с использованием (S)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты [получение 44] и (рац)-цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она [получение 63]. ЖХМС  $m/z = 481,5 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ ) Shift 9,16 (с, 1Н), 8,52-8,68 (м, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,40 (шир. д, J=6,56 Гц, 1Н), 7,02 (с, 1Н), 6,30-6,46 (м, 1Н), 4,71-4,82 (м, 1Н), 4,03 (с, 2Н), 3,39-3,48 (м, 1Н), 2,04-2,26 (м, 3Н), 1,83-1,97 (м, 3Н), 1,56-1,67 (м, 4Н), 1,43-1,56 (м, 5Н), 0,98-1,10 (м, 3Н).

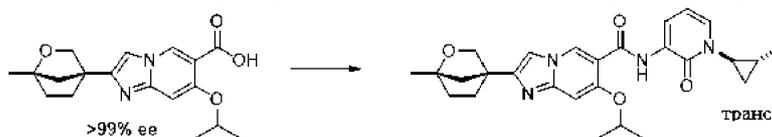
Пример 97. (рац)-Цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



Получали способом, подобным для (S)-7-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбокса-

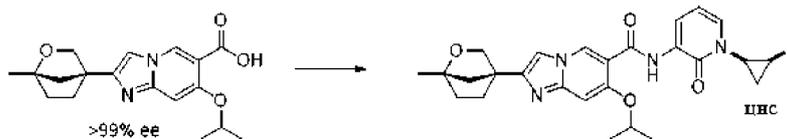
мида [пример 19], но с использованием 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты [получение 4] и (рац)-цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она [получение 63]. ЖХМС  $m/z = 467,5 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ ) Shift 9,13 (с, 1H), 8,59 (дд,  $J=1,68, 7,48$  Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,38 (д,  $J=7,02$  Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,39 (т,  $J=7,25$  Гц, 1H), 4,96-5,05 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,36-3,46 (м, 1H), 2,06-2,15 (м, 2H), 1,83-1,92 (м, 2H), 1,62 (д,  $J=6,10$  Гц, 6H), 1,46-1,59 (м, 6H).

Пример 98. транс-7-Изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-(2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



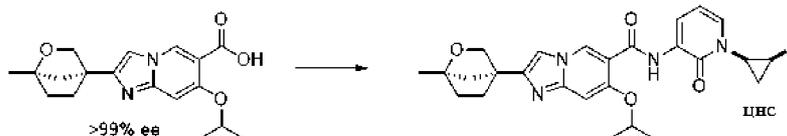
Получали способом, подобным для (S)-7-(втор-бутоксид)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид [пример 19], но начинали с 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты [получение 59A] и транс-рацемического 3-амино-1-(2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида [получение 76]. (продукт представляет собой смесь двух диастереомеров). ЖХМС  $m/z = 477,5 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,77 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,42 (дд,  $J=1,60, 7,40$  Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,30 (дд,  $J=1,68, 7,02$  Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,27 (т,  $J=7,17$  Гц, 1H), 4,99-5,07 (м, 1H), 3,93 (дд,  $J=3,43, 6,33$  Гц, 1H), 3,75 (д,  $J=6,41$  Гц, 1H), 3,15-3,22 (м, 1H), 2,69 (с, 7H), 1,52 (дд,  $J=3,20, 5,95$  Гц, 6H), 1,37 (с, 3H), 1,18-1,20 (м, 3H), 1,05-1,11 (м, 1H), 0,82-0,89 (м, 1H).

Пример 99. N-(1-(2-Фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



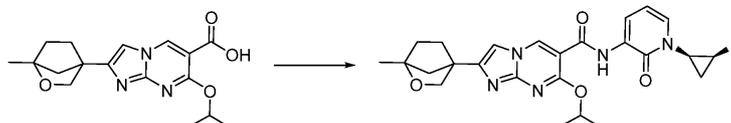
Получали способом, подобным для (S)-7-(втор-бутоксид)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид [пример 19], но начинали с 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты [получение 59A] и цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она [получение 63]. (продукт представляет собой смесь двух диастереомеров). ЖХМС  $m/z = 481,5 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,36 (с, 1H), 8,60 (дд,  $J=1,83, 7,48$  Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,43 (д,  $J=7,02$  Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,41 (т,  $J=7,25$  Гц, 1H), 5,13-5,22 (м, 1H), 4,00-4,05 (м, 1H), 3,95-3,99 (м, 1H), 3,38-3,43 (м, 1H), 2,12-2,22 (м, 2H), 2,05 (с, 2H), 1,85-1,98 (м, 2H), 1,67 (д,  $J=6,10$  Гц, 6H), 1,51-1,60 (м, 2H), 1,49 (с, 3H).

Пример 100. N-(1-(2-Фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



Получали способом, подобным для (S)-7-(втор-бутоксид)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид [пример 19], но начинали с 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты [получение 59B] и (рац)-цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она [получение 63]. (продукт представляет собой смесь двух диастереомеров) ЖХМС  $m/z = 481,5 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,36 (с, 1H), 8,60 (дд,  $J=1,60, 7,40$  Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,43 (д,  $J=6,71$  Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,41 (т,  $J=7,17$  Гц, 1H), 5,12-5,23 (м, 1H), 5,01-5,06 (м, 1H), 4,02 (дд,  $J=3,05, 6,71$  Гц, 1H), 3,95-3,99 (м, 1H), 3,38-3,44 (м, 1H), 2,12-2,24 (м, 2H), 2,05 (с, 2H), 1,83-1,97 (м, 2H), 1,68 (д,  $J=5,95$  Гц, 6H), 1,51-1,60 (м, 2H), 1,49 (с, 3H).

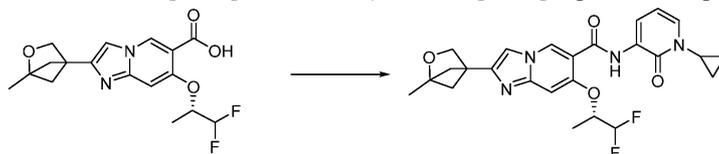
Пример 101. (рац)-Цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



Получали способом, подобным для (S)-7-(втор-бутоксид)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидро-

пиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида [пример 19], но начинали с 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 64] и (рац)-цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она [получение 63]. (продукт представляет собой смесь 4 диастереомеров). ЖХМС  $m/z = 482,5 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,38 (с, 1H), 8,59 (дд,  $J=1,68, 7,48$  Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,39 (д,  $J=6,71$  Гц, 1H), 6,39 (т,  $J=7,25$  Гц, 1H), 5,71-5,81 (м, 1H), 4,04 (дд,  $J=3,36, 6,41$  Гц, 1H), 3,91 (д,  $J=6,56$  Гц, 1H), 3,38-3,43 (м, 1H), 2,12-2,21 (м, 1H), 2,01-2,08 (м, 2H), 1,92-1,98 (м, 3H), 1,84-1,91 (м, 1H), 1,77-1,84 (м, 1H), 1,63 (дд,  $J=1,98, 6,26$  Гц, 6H), 1,45 (с, 3H), 1,28 (с, 2H).

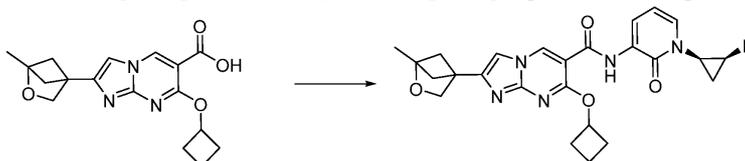
Пример 102. (S)-N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-((1,1-дифторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида



[стереохимия задана произвольно]

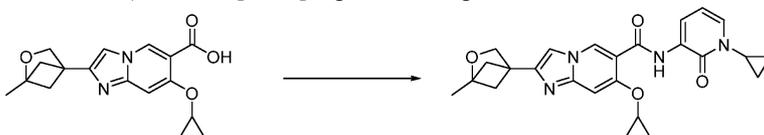
7-[(1S)-2,2-Дифтор-1-метилэтоксид]-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту [получение 62A] (15 мг, 42 мкмоль) растворяли в DMF (425 мкл), HATU (18 мг, 46,8 мкмоль) и DIPEA (22 мкл, 127 мкмоль), затем добавляли 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-он (10 мг, 51 мкмоль, гидрохлорид). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Waters SunFire Преп. C18 5 мкм OBD 19x100 мм, градиент 5-45% ACN вода с 1% TFA). ЖХМС  $m/z = 485,3 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  10,48 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,41 (дд,  $J=1,68, 7,32$  Гц, 1H), 8,04 (шир. с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,37 (дд,  $J=1,68, 7,02$  Гц, 1H), 6,40-6,71 (м, 1H), 6,33 (т,  $J=7,17$  Гц, 1H), 5,40 (шир. с, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,51 (дт,  $J=3,66, 7,63$  Гц, 1H), 2,08 (шир. д,  $J=3,51$  Гц, 2H), 1,78-1,87 (м, 2H), 1,57 (д,  $J=6,26$  Гц, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,01-1,09 (м, 2H), 0,86-0,96 (м, 2H).

Пример 103. (рац)-Цис-7-циклобутокси-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



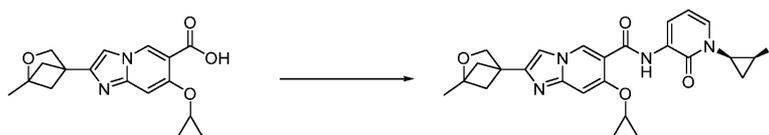
Получали способом, подобным для (S)-7-(втор-бутоксид)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида [пример 19], но начинали с 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 56] и (рац)-цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она [получение 63]. ЖХМС  $m/z = 480,5 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,58 (шир. с, 1H), 8,57-8,65 (м, 1H), 7,83-7,91 (м, 1H), 7,44 (д,  $J=6,56$  Гц, 1H), 6,42 (т,  $J=7,17$  Гц, 1H), 5,56-5,70 (м, 1H), 5,02-5,07 (м, 1H), 4,02 (с, 2H), 2,62-2,78 (м, 4H), 2,18 (шир. д,  $J=4,58$  Гц, 2H), 2,02-2,12 (м, 1H), 1,96 (шир. д,  $J=4,43$  Гц, 2H), 1,81-1,92 (м, 1H), 1,44-1,61 (м, 6H).

Пример 104. 7-Циклопропокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида



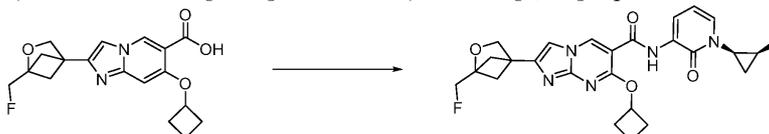
Получали способом, подобным для (S)-7-(втор-бутоксид)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида [пример 19], но начинали с 7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты [получение 51] и 3-амино-1-циклопропилпиридин-2(1H)-она. ЖХМС  $m/z = 447,3 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  10,50 (с, 1H), 9,31 (шир. с, 1H), 8,40 (дд,  $J=1,68, 7,32$  Гц, 1H), 8,03 (шир. с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,35 (дд,  $J=1,68, 7,02$  Гц, 1H), 6,26-6,36 (м, 1H), 3,89-3,94 (м, 2H), 3,49 (с, 1H), 2,53-2,58 (м, 1H), 2,08 (шир. д,  $J=3,36$  Гц, 2H), 1,76-1,87 (м, 2H), 1,41-1,47 (м, 3H), 1,12-1,20 (м, 2H), 1,04-1,09 (м, 2H), 0,98-1,03 (м, 2H), 0,89-0,94 (м, 2H).

Пример 105. (рац)-Цис-7-циклопропокси-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида



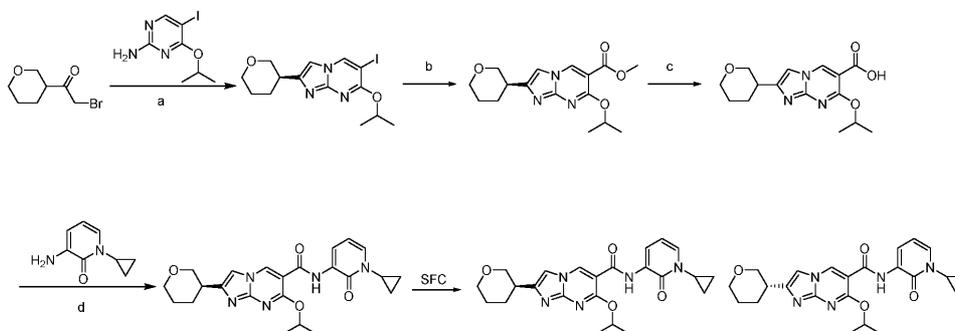
Получали способом, подобным для (S)-7-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида [пример 19], но начинали с 7-циклопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты [получение 51] и (рац)-цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она [получение 63]. ЖХМС  $m/z = 465,4$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,38 (с, 1H), 8,58 (дд,  $J=1,60, 7,40$  Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,43 (шир. д,  $J=7,02$  Гц, 1H), 6,42 (т,  $J=7,25$  Гц, 1H), 4,89-4,93 (м, 1H), 4,31-4,43 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,41 (шир. д,  $J=5,65$  Гц, 1H), 2,18-2,25 (м, 2H), 2,00 (дд,  $J=1,60, 4,50$  Гц, 2H), 1,53-1,60 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,28-1,32 (м, 2H), 1,06-1,14 (м, 2H).

Пример 106. (рац)-Цис-7-циклобутокси-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



Получали способом, подобным для (S)-7-(втор-бутокси)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида [пример 19], но начинали с 7-циклобутокси-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты [получение 74] и (рац)-цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она [получение 63]. ЖХМС  $m/z = 498,4$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ ) Shift 9,61 (д,  $J=1,37$  Гц, 1H), 8,61 (дд,  $J=1,68, 7,48$  Гц, 1H), 7,91-7,97 (м, 1H), 7,45 (д,  $J=6,56$  Гц, 1H), 6,43 (т,  $J=7,17$  Гц, 1H), 5,59-5,68 (м, 1H), 4,90-4,95 (м, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,40-3,47 (м, 1H), 2,60-2,77 (м, 4H), 2,33 (шир. д,  $J=4,58$  Гц, 2H), 2,01-2,11 (м, 3H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,49-1,64 (м, 2H).

Примеры 107 и 108. (R)-N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида и (S)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



Стадия а: К раствору соединения 5-йод-4-изопропокси-2-амино-7-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-6-ина (417 мг, 1,50 ммоль, полученному, как описано в WO 2020/150626) и соединения 2-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этан-1-она (310 мг, 1,50 ммоль) в *t*-BuOH (10 мл) добавляли  $NaHCO_3$  (252 мг, 2,99 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE: EtOAc = 2:3) с получением соединения 3 (218 мг, 562,99 мкмоль, выход 37,61%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  387,9  $(M+H)^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,44 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,51-5,45 (м, 1H), 3,93 (д,  $J=11,5$  Гц, 1H), 3,61 (т,  $J=10,5$  Гц, 1H), 3,53-3,48 (м, 1H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,13-2,10 (м, 1H), 1,93-1,87 (м, 1H), 1,78-1,67 (м, 3H), 1,41 (д,  $J=6,0$  Гц, 6H).

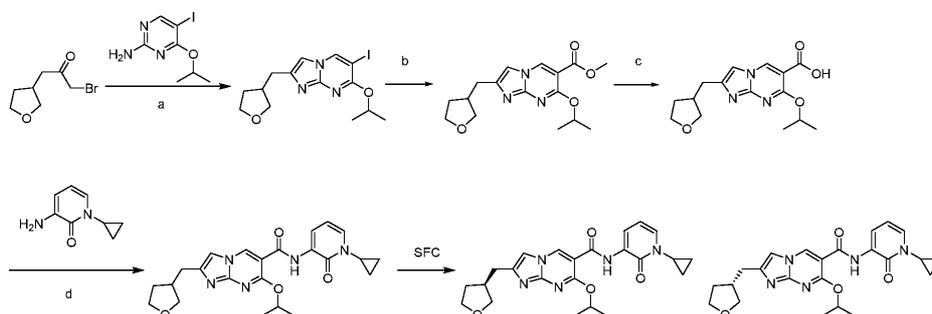
Стадия б: К раствору 6-йод-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидина (210 мг, 542 мкмоль) в MeOH (25 мл) добавляли  $Pd(dppf)Cl_2$  (39,7 мг, 54,2 мкмоль) и TEA (549 мг, 5,42 ммоль). Смесь дегазировали CO (3×) и далее перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 фунт/кв. дюйм) в течение 16 ч. Растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением метил-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (120 мг, выход 69%) в виде желтого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,84 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,63-5,57 (м, 1H), 4,15 (дд,  $J_1=10,8$  Гц,  $J_2=2,8$  Гц, 1H), 3,95 (д,  $J=11,6$  Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,65 (т,  $J=10,8$  Гц, 1H), 3,56-3,50 (м, 1H), 3,07-3,00 (м, 1H), 2,14 ( $J_1=12,8$  Гц,  $J_2=3,6$  Гц, 1H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 2H), 1,44 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H).

Стадия с: К раствору метил-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (125 мг, 391 мкмоль) в MeOH (6 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (49,3 мг, 1,17 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, а затем MeOH выпаривали в вакууме. Полученную смесь нейтрализовали конц. HCl до pH = 7 и сушили лиофилизацией с получением 7-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (210 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР) m/z 305,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ: 9,49 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 5,43-5,37 (м, 1H), 3,97 (дд, J<sub>1</sub>=10,8 Гц, J<sub>2</sub>=3,2 Гц, 1H), 3,78-3,76 (м, 1H), 3,13 (с, 2H), 3,04-3,02 (м, 1H), 2,06-2,04 (м, 1H), 1,82-1,75 (м, 1H), 1,66-1,57 (м, 2H), 1,38 (д, J=6,4 Гц, 6H).

Стадия d: К раствору 7-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (109 мг, 357 мкмоль) в EtOAc растворе ТЗР® (2,5 мл, 50% масс/масса) добавляли 3-амино-1-циклопропилпиримидин-2(1H)-он (107 мг, 714 мкмоль) и пиридин (2,5 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Раствор концентрировали и остаток разбавляли насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) до pH = 7, экстрагировали DCM (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали модифицированным основанием обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением рацемического N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (100 мг, 229 мкмоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z 438,2 (M+H)<sup>+</sup>. Рацемический N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид очищали с помощью преп.-СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм)); подвижная фаза: от 40% до 40% 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O МЕОН; скорость потока (мл/мин): 80) с получением (R)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, пример 107 (19,0 мг, выход 19%, э. и. больше 99%) в виде белого твердого вещества. Stereoхимия задана произвольно. ЖХМС (ЭИР) m/z 438,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,78 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,22 (т, J=8,0 Гц, 1H), 5,88-5,82 (м, 1H), 4,19-4,17 (м, 1H), 3,96 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,66 (т, J=12,0 Гц, 1H), 3,57-3,51 (м, 1H), 3,50-3,44 (м, 1H), 3,06 (т, J=12,0 Гц, 1H), 2,16 (д, J=12,0 Гц, 1H), 1,98-1,93 (м, 1H), 1,74 (с, 2H), 1,64 (д, J=8,0 Гц, 6H), 1,19-1,15 (м, 2H), 0,93-0,90 (м, 1H).

Пик 2 после очистки был задан произвольно как (S)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, пример 108 (22 мг, выход 22%, э. и. больше 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z 438,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,76 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,20 (т, J=8,0 Гц, 1H), 5,85-5,79 (м, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,94 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,64 (т, J=12,0 Гц, 1H), 3,54-3,49 (м, 1H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,6-3,01 (м, 1H), 2,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 1,96-1,89 (м, 1H), 1,77-1,72 (м, 2H), 1,62 (д, J=8,0 Гц, 6H), 1,18-1,13 (м, 2H), 0,92-0,88 (м, 2H).

Примеры 109 и 110. (R)-N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и (S)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



Стадия a: К смеси 1-бром-3-(тетрагидрофуран-3-ил)пропан-2-она (624 мг, 2,24 ммоль, полученного, как описано в WO 2020/150626) и 5-йод-4-изопропокси-2-аминопиримидин-7-она (463 мг, 2,24 ммоль, полученного, как описано в WO 2020/150626) в t-BuOH (15 мл) добавляли NaHCO<sub>3</sub> (376 мг, 4,47 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 2/3) с получением 6-йод-7-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиримидина (164 мг, выход 19%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР) m/z 388,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. = 8,45 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,49 (тд, J=6,1, 12,4 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=5,5, 8,2 Гц, 2H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,51 (дд, J=5,6, 8,3 Гц, 1H), 2,86-2,73 (м, 3H), 2,14-2,01 (м, 1H), 1,72-1,64 (м, 1H), 1,42 (д, J=6,1 Гц, 6H).

Стадия b: К раствору 6-йод-7-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-

а]пиримидина (155 мг, 400 мкмоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (29,3 мг, 40,0 мкмоль) и TEA (405 мг, 4,00 ммоль). Смесь дегазировали CO (3×), а затем перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 фунт/кв. дюйм) в течение 24 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EA = 1/1) с получением метил-7-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (75 мг, выход 59%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР) m/z 320,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. = 8,84 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,59 (тд, J=6,1, 12,4 Гц, 1H), 4,19-4,07 (м, 1H), 3,93-3,88 (м, 5H), 3,78 (к, J=7,6 Гц, 1H), 3,52 (дд, J=5,5, 8,4 Гц, 1H), 2,82 (шир. с, 1H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,75-1,63 (м, 2H), 1,44 (д, J=6,1 Гц, 6H).

Стадия с: К раствору метил-7-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (70 мг, 219 мкмоль) в MeOH (6 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (27,6 мг, 658 мкмоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, а затем MeOH выпаривали в вакууме. Смесь нейтрализовали конц. HCl до pH = 7 и сушили лиофилизацией с получением 7-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (154 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР) m/z 306,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. = 8,65 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 5,30 (тд, J=6,1, 12,2 Гц, 1H), 4,50-4,25 (м, 1H), 3,79-3,59 (м, 3H), 2,65-2,53 (м, 3H), 2,03-1,90 (м, 1H), 1,64-1,52 (м, 1H), 1,30 (д, J=6,4 Гц, 6H).

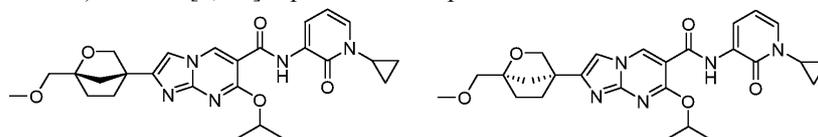
Стадия d: К раствору 7-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (67 мг, 219 мкмоль) и 3-амино-1-циклопропилпиримидин-2(1H)-она гидрохлорида (50 мг, 268 мкмоль) в пиридине (2 мл) добавляли EtOAc раствор ТЗР ® (2 мл, 50% мас./мас.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем по каплям гасили насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (колонка: Boston Prime C18 (150 мм × 30 мм, 5 мкм), вода (0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN в качестве подвижной фазы от 33 до 63%, время градиента = 10 мин, скорость потока (мл/мин): 25) с получением рацемического N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (70 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z 438,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. = 10,78 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,52 (дд, J=1,8, 7,4 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,06 (дд, J=1,8, 6,9 Гц, 1H), 6,23 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,90-5,78 (м, 1H), 3,95-3,88 (м, 2H), 3,79 (к, J=7,5 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=5,6, 8,5 Гц, 1H), 3,49-3,43 (м, 1H), 2,90-2,75 (м, 3H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,73-1,70 (м, 1H), 1,64 (д, J=6,3 Гц, 6H), 1,18 (к, J=7,0 Гц, 2H), 0,96-0,89 (м, 2H).

Рацемический N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (70 мг, 160,00 мкмоль) отделяли с помощью СФХ (колонка: Phenomenex Lux Cellulose-4 (250×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: от 45 до 45% 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O MeOH; скорость потока (мл/мин): 80; темп. колонки: 40°C) с получением в виде:

Пик 1: (R)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, пример 109, стереохимия задана произвольно (27 мг, выход 39%, э.и. больше 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z 438,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. = 10,78 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,57-8,49 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,06 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,22 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,84 (тд, J=6,2, 12,5 Гц, 1H), 3,96-3,87 (м, 2H), 3,79 (к, J=7,5 Гц, 1H), 3,54 (шир. дд, J=5,4, 8,3 Гц, 1H), 3,51-3,43 (м, 1H), 2,85-2,79 (м, 3H), 2,10 (шир. дд, J=5,5, 12,3 Гц, 1H), 1,74-1,68 (м, 1H), 1,64 (д, J=6,4 Гц, 6H), 1,24-1,14 (м, 2H), 0,96-0,89 (м, 2H).

Пик 2 после очистки был задан произвольно как (S)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, пример 110 (34,4 мг, выход 49%, э. и. больше 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z 438,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. = 10,78 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,52 (дд, J=1,5, 7,3 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,06 (дд, J=1,6, 7,0 Гц, 1H), 6,22 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,84 (тд, J=6,2, 12,5 Гц, 1H), 3,96-3,88 (м, 2H), 3,79 (к, J=7,6 Гц, 1H), 3,54 (шир. дд, J=5,4, 8,3 Гц, 1H), 3,50-3,43 (м, 1H), 2,85-2,78 (м, 3H), 2,10 (шир. дд, J=5,4, 12,5 Гц, 1H), 1,70 (шир. дд, J=5,9, 12,7 Гц, 1H), 1,64 (д, J=6,1 Гц, 6H), 1,21-1,15 (м, 2H), 0,95-0,89 (м, 2H).

Примеры 111 и 112. N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



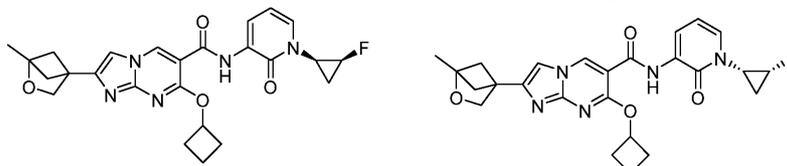
[стереохимия задана произвольно]

N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (пример 53, 53 мг, 0,107 ммоль) очищали с помощью СФХ: CHIRALPAK IB 30×250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 50% MeOH в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунт/кв. дюйм, 40°C) с получением:

Пик 1: N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (16,7 мг, э. и. 100%). [стереохимия задана произвольно]. ЖХМС  $m/z = 494,2 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9,39 (с, 1H), 8,58 (дд, 1H, J=1,8, 7,5 Гц), 7,61 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H, J=1,8, 7,0 Гц), 6,38 (т, 1H, J=7,3 Гц), 5,9-5,7 (м, 1H), 5,79 (квин, 1H, J=6,3 Гц), 4,06 (дд, 1H, J=3,3, 6,5 Гц), 3,96 (д, 1H, J=6,5 Гц), 3,70 (д, 2H, J=2,0 Гц), 3,47 (тд, 1H, J=3,5, 7,7 Гц), 3,44 (с, 3H), 2,3-2,0 (м, 3H), 2,0-1,8 (м, 3H), 1,66 (д, 6H, J=6,3 Гц), 1,2-1,1 (м, 2H), 1,0-0,9 (м, 2H)

Пик 2: N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (16,9 мг, э. и. больше 98%). (стереохимия задана произвольно). ЖХМС  $m/z = 494,2 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9,40 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H, J=1,8, 7,5 Гц), 7,62 (с, 1H), 7,37 (дд, 1H, J=1,8, 7,0 Гц), 6,39 (т, 1H, J=7,2 Гц), 5,9-5,7 (м, 1H), 4,2-3,9 (м, 2H), 3,70 (д, 2H, J=1,8 Гц), 3,6-3,5 (м, 1H), 3,44 (с, 3H), 2,3-2,0 (м, 3H), 2,0-1,8 (м, 3H), 1,66 (д, 6H, J=6,0 Гц), 1,3-1,1 (м, 2H), 1,1-0,9 (м, 2H).

Примеры 113 и 114. 7-Циклобутокси-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и 7-циклобутокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



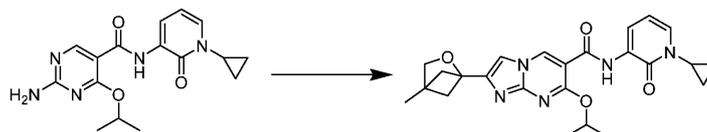
[стереохимия задана произвольно]

Цис-7-циклобутокси-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (пример 103) дополнительно очищали с помощью СФХ: CHIRALPAK AD-H 30×250 мм, 5 мкм, способ: 40% IPA с/0,1% DEA в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 60 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40°C) с получением:

Пик 1: 7-циклобутокси-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (э. и. 100%), 4,4 мг (стереохимия задана произвольно). ЖХМС  $m/z = 480,2 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,40 (с, 1H), 8,61 (дд, J=1,68, 7,48 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,41 (д, J=6,10 Гц, 1H), 6,41 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,64-5,54 (м, 1H), 5,08-5,01 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,43 (шир. д, J=6,56 Гц, 1H), 2,64 (к, J=8,04 Гц, 4H), 2,68-2,57 (м, 1H), 2,11 (дд, J=1,68, 4,58 Гц, 2H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 3H), 1,62-1,51 (м, 2H), 1,50 (с, 3H)

Пик 2: 7-циклобутокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (э. и. больше 93%), 4,5 мг (стереохимия задана произвольно). ЖХМС  $m/z = 480,2 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,40 (с, 1H), 8,61 (дд, J=1,75, 7,40 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,41 (д, J=7,63 Гц, 1H), 6,41 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,63-5,54 (м, 1H), 5,07-5,00 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,42 (шир. с, 1H), 3,43-3,40 (м, 1H), 2,64 (к, J=8,04 Гц, 4H), 2,11 (дд, J=1,53, 4,58 Гц, 2H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,89-1,79 (м, 3H), 1,61-1,51 (м, 2H), 1,50 (с, 3H).

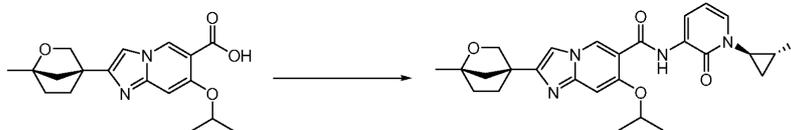
Пример 115. N-(1-Циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(4-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



Смесь 2-амино-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-4-изопропокси-5-карбоксамид (получение 39, 60 мг, 182,18 мкмоль), 2-бром-1-(4-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)этан-1-она (получение 88, 51,88 мг, 236,83 мкмоль) и водн. NaHCO<sub>3</sub> (450 мМ, 546,53 мкмоль, 21,26 мкл) в н-БуОН (1,21 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD 19×100 мм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H<sub>2</sub>O, модификатор: 0,1% NH<sub>4</sub>OH) с получением N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(4-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (9 мг, выход 11,0%). ЖХМС  $m/z = 450,3 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10,71 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 8,44 (дд, J=7,32, 1,83 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,35 (дд,

J=6,71, 1,83 Гц, 1H), 6,32 (т, J=7,02 Гц, 1H), 5,62 (квин, J=6,26 Гц, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,56-3,49 (м, 1H), 2,00 (дд, J=4,27, 1,22 Гц, 2H), 1,72 (дд, J=4,27, 1,83 Гц, 2H), 1,56 (д, J=6,10 Гц, 6H), 1,39 (с, 3H), 1,09-1,04 (м, 2H), 0,96-0,91 (м, 2H).

Пример 116. N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид



[стереохимия задана произвольно]

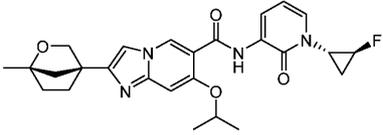
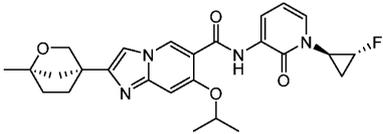
К раствору 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (получение 59A, 30 мг, 90,81 мкмоль) в пиридине (1 мл) добавляли 3-амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 84A, 18,32 мг, 108,97 мкмоль) и ТЗР® (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавляли насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> до pH 8. Эту смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3), объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм × 4 мкм; подвижная фаза: от 49% до 69% воды (0,05% (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-MeCN)) с получением N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (14,6 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z =481,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ м.д.: 9,11 (с, 1H), 8,55 (дд, J=1,6, 7,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,22 (дд, J=1,6, 7,2 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,36 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,07-4,99 (м, 1H), 4,81 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=3,2, 6,4 Гц, 1H), 3,92 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,86-3,72 (м, 1H), 2,20-2,03 (м, 2H), 1,96 (д, J=2,4 Гц, 2H), 1,90-1,70 (м, 3H), 1,63 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,54-1,48 (м, 1H), 1,46 (с, 3H).

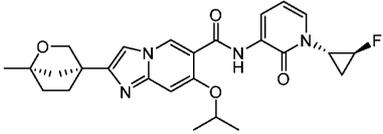
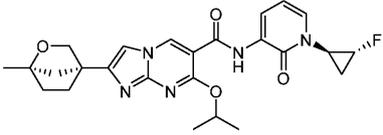
Примеры 117-136.

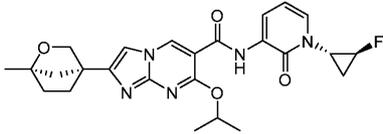
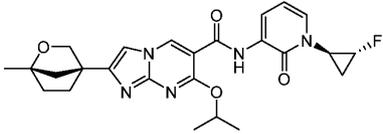
Соединения, указанные в следующей таблице, получали из подходящей 7-алкоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты и одного из следующих аминопиридин-2(1H)-онов в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 116.

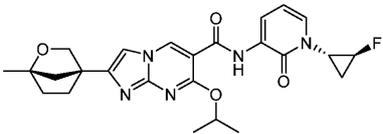
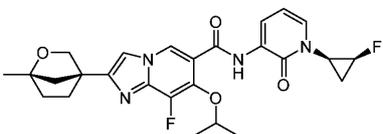
Амин 1:	3-амино-1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 85A)
Амин 2:	3-амино-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 84A)
Амин 3:	3-амино-1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 86A)
Амин 4:	3-амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-он (получение 87A)
Амин 5:	3-амино-1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 82)
Амин 6:	3-амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 83)

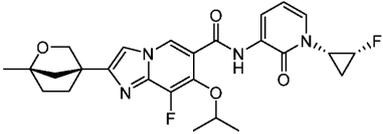
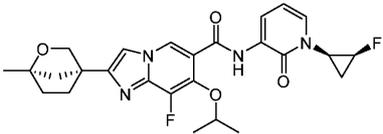
Амин 7:	3-амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 87B)
---------	------------------------------------------------------------------------------------

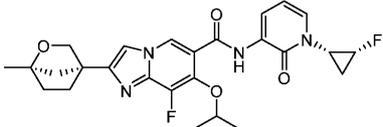
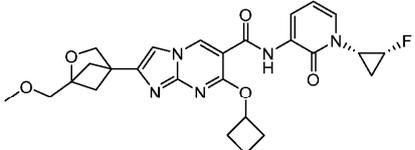
Пример №	Название/структура/исходные материалы (SM)/данные
117	<p>N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (получение 59A) и амин 1</p> <p>белое твердое вещество, 12,4 мг, выход 28%. ЖХМС <math>m/z = 481,3</math> <math>[M+H]^+</math>; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math>: 9,11 (с, 1H), 8,55 (дд, J = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,22 (дд, J = 1,6, 7,2 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,36 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,03-4,97 (м, 1H), 4,81 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,04 (дд, J = 3,6, 6,4 Гц, 1H), 3,92 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 3,87-3,74 (м, 1H), 2,18-2,04 (м, 2H), 1,96 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 1,88-1,69 (м, 3H), 1,63 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,54-1,47 (м, 1H), 1,46 (с, 3H).</p>
118*	<p>N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновая кислота (получение 59B) и амин 2</p> <p>белое твердое вещество, 26,4 мг, выход 67,5%. ЖХМС <math>m/z = 481,2</math> <math>[M+H]^+</math>; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math>: 9,11 (с, 1H), 8,55 (дд, J = 7,5,</p>

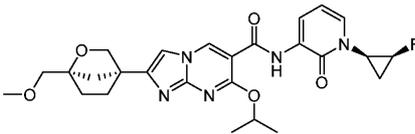
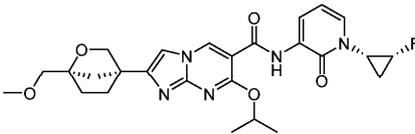
	1,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,24-7,21 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,36 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,02-4,97 (м, 1H), 4,85-4,82 (м, 1H), 4,06-4,03 (м, 1H), 3,92 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 3,83-3,76 (м, 1H), 2,20-2,13 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 1H), 1,99-1,93 (м, 2H), 1,91-1,84 (м, 1H), 1,84-1,71 (м, 2H), 1,63 (дд, J = 6,0, 2,0 Гц, 6H), 1,51-1,49 (м, 1H), 1,46 (с, 3H).
119	<p>N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]  SM: 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (получение 59B) и амин 1  белое твердое вещество, 23,8 мг, выход 60,8%. ЖХМС m/z = 481,1 [M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,11 (с, 1H), 8,55 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,24-7,21 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,36 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,02-4,99 (м, 1H), 4,98-4,94 (м, 1H), 4,06-4,03 (м, 1H), 3,92 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 3,83-3,76 (м, 1H), 2,20-2,13 (м, 1H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,99-1,93 (м, 2H), 1,91-1,85 (м, 1H), 1,84-1,71 (м, 2H), 1,63 (дд, J = 6,0, 1,0 Гц, 6H), 1,51-1,48 (м, 1H), 1,46 (с, 3H).</p>
120	<p>N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]  SM: 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 92) и амин 2  белое твердое вещество, 15,1 мг, выход 35%. ЖХМС m/z = 482,2 [M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,35 (с, 1H), 8,51 (дд, J = 7,5,</p>

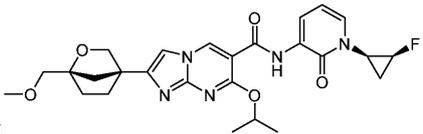
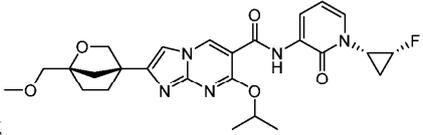
	1,5 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,21 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,35 - 6,31 (м, 1H), 5,80 - 5,71 (м, 1H), 4,04 (дд, J = 6,0, 4,0 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 6,0, 4,0 Гц, 1H), 3,84 - 3,76 (м, 1H), 2,19 - 2,04 (м, 3H), 1,92 (с, 2H), 1,84 - 1,74 (м, 3H), 1,64 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 1,52 - 1,47 (м, 1H), 1,45 (с, 3H).
121	<p>N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 92) и амин 1</p> <p>белое твердое вещество, 11,1 мг, выход 25%. ЖХМС m/z = 482,3 [M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,34 (с, 1H), 8,50 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,21 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,35 - 6,31 (м, 1H), 5,80 - 5,70 (м, 1H), 4,03 (дд, J = 6,0, 4,0 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 6,0, 4,0 Гц, 1H), 3,84 - 3,76 (м, 1H), 2,19 - 1,97 (м, 3H), 1,94 (с, 2H), 1,85 - 1,71 (м, 3H), 1,64 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 1,53 - 1,48 (м, 1H), 1,45 (с, 3H).</p>
122	<p>N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 91) и амин 2</p> <p>белое твердое вещество, 5,9 мг, выход 13%. ЖХМС m/z = 482,3 [M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,37 (с, 1H), 8,54 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,24 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,38 - 6,34 (м, 1H), 5,80 - 5,74 (м, 1H), 4,04 (дд, J = 6,0, 4,0 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 6,0, 4,0</p>

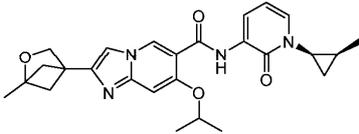
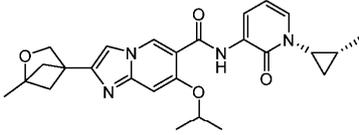
	Гц, 1H), 3,85 - 3,77 (м, 1H), 2,09 - 2,04 (м, 3H), 1,95 (с, 2H), 1,87 - 1,71 (м, 3H), 1,64 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 1,54 - 1,49 (м, 1H), 1,46 (с, 3H).
123	<p>N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 91) и амин 1</p> <p>белое твердое вещество, 6,0 мг, выход 14%. ЖХМС m/z = 482,3 [M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,37 (с, 1H), 8,54 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,24 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,38 - 6,34 (м, 1H), 5,80 - 5,74 (м, 1H), 4,04 (дд, J = 6,0, 4,0 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 6,0, 4,0 Гц, 1H), 3,85 - 3,77 (м, 1H), 2,09 - 2,04 (м, 3H), 1,95 (с, 2H), 1,87 - 1,71 (м, 3H), 1,64 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 1,54 - 1,49 (м, 1H), 1,46 (с, 3H).</p>
124	<p>8-фтор-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 8-фтор-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 93) и амин 3</p> <p>белое твердое вещество, 23,8 мг, выход 55%. ЖХМС m/z = 499,2 [M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8,98 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,58 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,41 - 6,38 (м, 1H), 5,05 - 5,02 (м, 1H), 4,93 - 4,92 (м, 1H), 4,05 (дд, J = 6,0, 4,0 Гц, 1H), 3,94 (дд, J = 6,5, 4,0 Гц, 1H), 3,42 - 3,38 (м, 1H), 2,20 -</p>

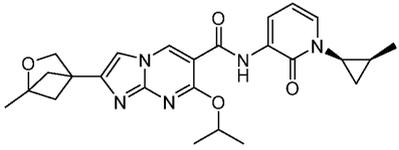
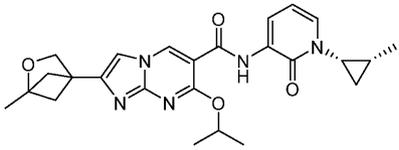
	2,07 (м, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,89 - 1,87 (м, 2H), 1,60 - 1,52 (м, 2H), 1,52 - 1,49 (м, 6H), 1,46 (с, 3H).
125	<p>8-фтор-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 8-фтор-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (получение 93) и амин 4</p> <p>белое твердое вещество, 20,4 мг, выход 48%. ЖХМС <math>m/z = 499,2</math> <math>[M+H]^+</math>. 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math>: 8,99 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,58 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,41 - 6,38 (м, 1H), 5,05 - 5,02 (м, 1H), 4,93 - 4,92 (м, 1H), 4,05 (дд, J = 6,0, 4,0 Гц, 1H), 3,94 (дд, J = 6,5, 4,0 Гц, 1H), 3,42 - 3,38 (м, 1H), 2,20 - 2,07 (м, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,89 - 1,87 (м, 2H), 1,60 - 1,52 (м, 2H), 1,52 - 1,49 (м, 6H), 1,46 (с, 3H).</p>
126	<p>8-фтор-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 8-фтор-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (получение 94) и амин 3</p> <p>белое твердое вещество, 16,2 мг, выход 38%. ЖХМС <math>m/z = 499,2</math> <math>[M+H]^+</math>. 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math>: 8,98 (с, 1H), 8,57 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,40 - 6,38</p>

	(м, 1H), 5,05 - 5,02 (м, 1H), 4,93 - 4,92 (м, 1H), 4,05 (дд, J = 6,0, 4,0 Гц, 1H), 3,94 (дд, J = 6,5, 4,0 Гц, 1H), 3,42 - 3,38 (м, 1H), 2,20 - 2,07 (м, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,89 - 1,87 (м, 2H), 1,60 - 1,52 (м, 2H), 1,52 - 1,49 (м, 6H), 1,46 (с, 3H).
127	<p>8-фтор-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 8-фтор-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (получение 94) и амин 4</p> <p>белое твердое вещество, 19,1 мг, выход 45%. ЖХМС m/z = 499,2 [M+H]<sup>+</sup>. 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8,99 (с, 1H), 8,59 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,41 - 6,38 (м, 1H), 5,05 - 5,02 (м, 1H), 4,93 - 4,92 (м, 1H), 4,05 (дд, J = 6,0, 4,0 Гц, 1H), 3,94 (дд, J = 6,5, 4,0 Гц, 1H), 3,42 - 3,38 (м, 1H), 2,20 - 2,07 (м, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,89 - 1,87 (м, 2H), 1,60 - 1,52 (м, 2H), 1,52 - 1,49 (м, 6H), 1,46 (с, 3H).</p>
128	<p>7-циклобутокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>  <p>SM: 7-циклобутокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 90) и амин 7</p> <p>белое твердое вещество, 13,1 мг, выход 31%. ЖХМС m/z = 510,2</p>

	<p>[M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,32 (с, 1H), 8,52 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,35 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 6,35 - 6,33 (м, 1H), 5,54 - 5,50 (м, 1H), 5,05 - 4,91 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,41 - 3,40 (м, 1H), 2,64 - 2,60 (м, 4H), 2,17 - 2,16 (м, 2H), 2,01 - 1,99 (м, 1H), 1,91 - 1,89 (м, 2H), 1,56 - 1,53 (м, 1H), 1,56 - 1,51 (м, 2H).</p>
129**	<p>N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 96) и амин 3</p> <p>(36,9 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 512,2 [M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,38 (с, 1H), 8,59 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,39 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 6,39 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,81-5,73 (м, 1H), 5,08-5,02 (м, 1H), 4,06-4,02 (м, 1H), 3,96-3,93 (м, 1H), 3,71-3,65 (м, 2H), 3,42-3,38 (м, 4H), 2,18-2,12 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 2H), 1,96-1,89 (м, 2H), 1,89-1,84 (м, 1H), 1,64 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 1,59-1,50 (м, 2H).</p>
130**	<p>N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 96) и амин 4</p>

	<p>белое твердое вещество, 51,5 мг, выход 91%. ЖХМС <math>m/z = 512,2</math> <math>[M+H]^+</math>; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math>: 9,38 (с, 1H), 8,58 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,39 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 6,39 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,80-5,72 (м, 1H), 5,08-5,02 (м, 1H), 4,06-4,02 (м, 1H), 3,95-3,93 (м, 1H), 3,71-3,65 (м, 2H), 3,44-3,41 (м, 4H), 2,19-2,12 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 2H), 1,96-1,82 (м, 3H), 1,64 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 1,59-1,50 (м, 2H).</p>
131***	<p>N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 95) и амин 3</p> <p>Белое твердое вещество (28,0 мг, выход 49,5%). ЖХМС <math>m/z = 512,2</math> <math>[M+H]^+</math>; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math>: 9,38 (с, 1H), 8,59 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,39 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 6,39 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 5,80-5,70 (м, 1H), 5,10-5,00 (м, 1H), 4,00-3,90 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,30-3,20 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 3H), 2,00-1,90 (м, 3H), 3,00-2,90 (м, 1H), 2,60-2,50 (м, 3H), 2,40-2,30 (м, 3H), 1,64 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,60-1,59 (м, 2H).</p>
132***	<p>N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 95) и амин 4</p>

	<p>Белое твердое вещество, 29,2 мг, выход 51,6%. ЖХМС <math>m/z = 512,2</math> <math>[M+H]^+</math>; <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, MeOH-<math>d_4</math>) <math>\delta</math>: 9,38 (с, 1H), 8,59 (д, <math>J = 7,2</math> Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,39 (д, <math>J = 6,4</math> Гц, 1H), 6,39 (т, <math>J = 6,8</math> Гц, 1H), 5,80-5,70 (м, 1H), 5,10-5,00 (м, 1H), 4,00-3,90 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,30-3,20 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 3H), 2,00-1,90 (м, 3H), 3,00-2,90 (м, 1H), 2,60-2,50 (м, 3H), 2,40-2,30 (м, 3H), 1,64 (д, <math>J = 6,0</math> Гц, 6H), 1,60-1,59 (м, 2H).</p>
133*	<p>7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксаимид</p>  <p>SM: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (получение 4) и амин 5</p> <p>белое твердое вещество, 26 мг, выход 45%. ЖХМС <math>m/z = 463,1</math> <math>[M+H]^+</math>; <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, MeOH-<math>d_4</math>) <math>\delta</math>: 9,12 (с, 1H), 8,59 (дд, <math>J = 7,6</math>, 1,6 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,32 (д, <math>J = 6,4</math> Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,38 (т, <math>J = 6,8</math> Гц, 1H), 5,10-5,00 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,50-3,40 (м, 1H), 2,15-2,10 (м, 2H), 1,90-1,85 (м, 2H), 1,60-1,55 (м, 6H), 1,50 (с, 3H), 1,45-1,35 (м, 1H), 1,30-1,20 (м, 2H), 0,84 (д, <math>J = 6,4</math> Гц, 3H).</p>
134	<p>7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксаимид</p>  <p>SM: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (получение 4) и амин 6</p> <p>белое твердое вещество, 25,1 мг, выход 43%. ЖХМС <math>m/z = 463,1</math> <math>[M+H]^+</math>; <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, MeOH-<math>d_4</math>) <math>\delta</math>: 9,11 (с, 1H), 8,59 (дд, <math>J = 7,6</math>,</p>

	1,6 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,32 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,38 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 5,10-5,00 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,50-3,40 (м, 1H), 2,15-2,10 (м, 2H), 1,90-1,85 (м, 2H), 1,60-1,55 (м, 6H), 1,50 (с, 3H), 1,45-1,35 (м, 1H), 1,30-1,20 (м, 2H), 0,84 (д, J = 6,4 Гц, 3H).
135****	<p>7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>  <p>SM: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 8) и амин 5</p> <p>(43,2 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 464,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,38 (с, 1H), 8,59 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,34 (дд, J = 7,0, 1,5 Гц, 1H), 6,38 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,81-5,74 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,48-3,43 (м, 1H), 2,14-2,08 (м, 2H), 1,89-1,84 (м, 2H), 1,64 (дд, J = 6,0, 3,0 Гц, 6H), 1,50 (с, 3H), 1,48-1,43 (м, 1H), 1,31-1,25 (м, 1H), 0,88-0,86 (м, 1H), 0,84 (д, J = 6,5 Гц, 3H).</p>
136	<p>7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>  <p>SM: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 8) и амин 6</p> <p>белое твердое вещество, 37,8 мг, выход 50,4%. ЖХМС m/z = 464,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР: (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,38 (с, 1H), 8,59 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,34 (дд, J = 7,0, 1,5 Гц, 1H), 6,38 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,81-5,74 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,48-3,43 (м, 1H), 2,14-2,08</p>
	(м, 2H), 1,89-1,84 (м, 2H), 1,64 (дд, J = 6,0, 3,0 Гц, 6H), 1,50 (с, 3H), 1,48-1,43 (м, 1H), 1,31-1,25 (м, 1H), 0,88-0,86 (м, 1H), 0,84 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

\* преп.-ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мм NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-MeCN; градиент 42%-72% в течение 10 мин. Скорость потока 25 мл/мин

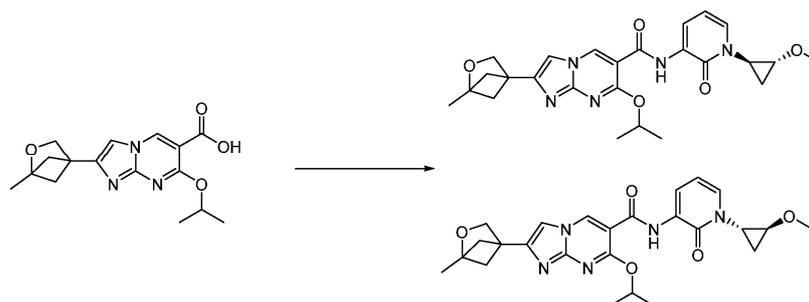
\*\* преп.-ВЭЖХ (колонка: Boston Prime C18 150×30 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-MeCN; градиент: 30-60% в течение 10 мин при 25 мл/мин

\*\*\* неочищенное вещество очищали преп. ТСХ (PE/EtOAc = 1/1)

\*\*\*\* преп.-ВЭЖХ (колонка: AgNO<sub>3</sub>\_silica 150×25 мм × 15 мкм; условие: гептан-EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O); начало В: 5; окончание В: 95; время градиента (мин): 9; скорость потока 25 мл/мин

Пример 137 и 138. 7-Изопропокси-N-(1-((1R,2R)-2-метоксициклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбо-

ксамид и 7-изопропокси-N-(1-((1S,2S)-2-метоксициклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



[стереохимия задана произвольно]

К раствору 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (получение 8, 50 мг, 157,56 мкмоль) в пиридине (2 мл) добавляли транс-3-амино-1-(2-метоксициклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 78, 34,07 мг, 189,07 мкмоль) и ТЗР® (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток разбавляли нас водн. NaHCO<sub>3</sub> до pH = 8. Эту смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3), объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью ТСХ (PE/EtOAc = 1/1) с получением транс-7-изопропокси-N-(1-(2-метоксициклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (30 мг, выход 40%) в виде желтого масла. ЖХМС m/z = 480,0 [M+H]<sup>+</sup>.

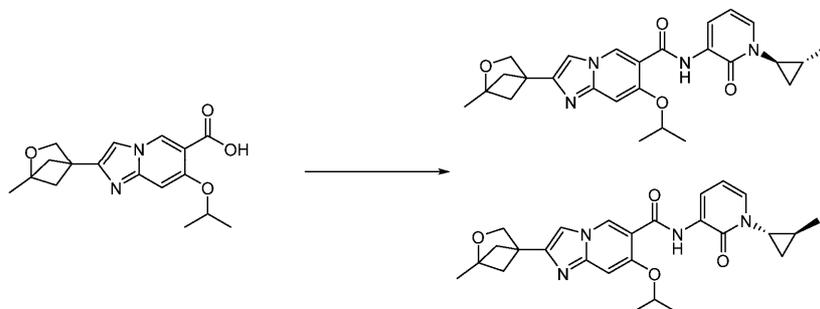
транс-7-Изопропокси-N-(1-(2-метоксициклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид дополнительно очищали с помощью преп. СФХ : ChiralCel OD-3 150×4,6 мм внутр. диаметр, 5 мкм, подвижная фаза: А: СО<sub>2</sub> В: MeOH (0,05% DEA) изократич.: 40% В, скорость потока: 2,5 мл/мин темп. колонки: 40°C, с получением:

Пик 1: 7-изопропокси-N-(1-((1R,2R)-2-метоксициклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид [стереохимия задана произвольно] (16 мг, выход 46%). ЖХМС m/z = 480,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР: (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ м.д.: 9,38 (с, 1H), 8,50 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,23 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,44-6,19 (м, 1H), 5,79-5,74 (м, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,49-3,42 (м, 2H), 2,11 (д, J=4,5 Гц, 2H), 1,86 (д, J=4,5 Гц, 2H), 1,64 (д, J=6,5 Гц, 6H), 1,50 (с, 3H), 1,46-1,42 (м, 1H), 1,37-1,33 (м, 1H).

Пик 2: 7-изопропокси-N-(1-((1S,2S)-2-метоксициклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид [стереохимия задана произвольно] (16,9 мг, выход 48%).

ЖХМС m/z = 480,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ м.д. 9,38 (с, 1H), 8,50 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,23 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,33 (т, J=7,0 Гц, 1H), 5,79-5,74 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,49-3,43 (м, 2H), 2,11 (д, J=4,5 Гц, 2H), 1,86 (д, J=4,5 Гц, 2H), 1,64 (д, J=6,5 Гц, 6H), 1,50 (с, 3H), 1,44 (д, J=4,5 Гц, 1H), 1,38-1,33 (м, 1H).

Пример 139 и 140. 7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



[стереохимия задана произвольно]

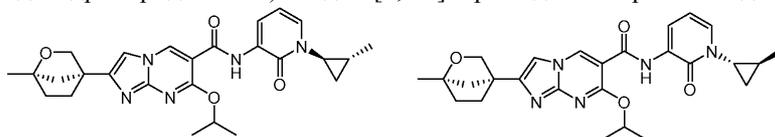
транс-7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-(2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид получали в виде желтого масла, 40 мг, 54,7%, из транс-3-амино-1-(2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (получение 76) и 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (получение 4) на основании способа, описанного в примере 137 и 138. Соединение дополнительно

очищали с помощью СФХ, колонка: Chiralpak AD-3 (250 мм × 30 мм × 10 мкм) подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub> В: NH<sub>3</sub> (0,05% DEA), градиент: от 5 до 40% В за 2 мин, скорость потока: 4 мл/мин, темп. колонки: 35°C с получением:

Пик 1: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (20,1 мг, выход 50,25%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 463,2 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,79 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,51 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,02 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,20 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,90-4,80 (м, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 2H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 9H), 1,27 (д, J=5,5 Гц, 3H), 1,30-1,20 (м, 1H), 1,10-1,00 (м, 1H), 0,90-0,80 (м, 1H) и

Пик 2: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (18,2 мг, выход 45,50%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 463,2 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,79 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,51 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,02 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,20 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,90-4,80 (м, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 2H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 9H), 1,27 (д, J=5,5 Гц, 3H), 1,30-1,20 (м, 1H), 1,10-1,00 (м, 1H), 0,90-0,80 (м, 1H).

Примеры 141 и 142. 7-Изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида и 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



[стереохимия задана произвольно]

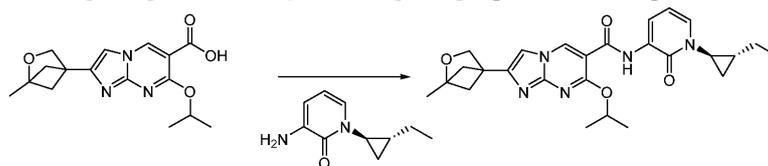
транс-7-Изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-(2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида получали в виде белого твердого вещества, 65 мг, выход 90%, из 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (получение 92) и транс-3-амино-1-(2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (получение 76), процедурой, описанной в примере 137 и 138.

Это соединение дополнительно очищали с помощью СФХ: ChiralPak AD-3 150×4,6 мм внутр. диаметр, 3 мкм; подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub> В: IPA (0,05% DEA); градиент: от 5% до 40% В за 5,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин, темп. колонки: 40°C; с получением:

Пик 1: 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (стереохимия задана произвольно) (28,7 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 478,3 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 10,81 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,50-8,47 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,04-7,01 (м, 1H), 6,22-6,18 (м, 1H), 5,89-5,82 (м, 1H), 4,14-4,11 (м, 1H), 3,96 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,16-3,12 (м, 1H), 2,22-2,14 (м, 1H), 2,10-2,05 (м, 1H), 2,03-2,00 (м, 1H), 1,92 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,87-1,81 (м, 2H), 1,64 (д, J=6,4 Гц, 6H), 1,48 (с, 3H), 1,29 (д, J=4,8 Гц, 3H), 1,25-1,20 (м, 1H), 1,09-1,04 (м, 1H), 0,97-0,92 (м, 1H)

Пик 2: 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (стереохимия задана произвольно) (32 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 478,3 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,82 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,50-8,47 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,04-7,01 (м, 1H), 6,22-6,18 (м, 1H), 5,89-5,82 (м, 1H), 4,14-4,11 (м, 1H), 3,96 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,16-3,12 (м, 1H), 2,21-2,14 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 1H), 2,03-2,00 (м, 1H), 1,94-1,91 (м, 1H), 1,88-1,81 (м, 2H), 1,64 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,49 (с, 3H), 1,29 (д, J=5,2 Гц, 3H), 1,27-1,21 (м, 1H), 1,10-1,04 (м, 1H), 0,97-0,92 (м, 1H).

Пример 143. N-(1-((1R,2R)-2-Этилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



[стереохимия задана произвольно]

К раствору 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (получение 8, 100,0 мг, 0,315 ммоль) и транс-3-амино-1-(2-этилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (получение 77, 112,3 мг, 0,63 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли ТЗР® (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли водой (10 мл), затем водным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и

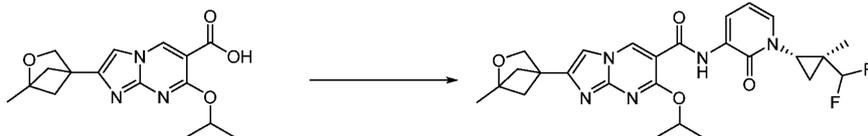
экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм × 4 мкм; подвижная фаза: от 49 до 69% воды (0,05% (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-MeCN) с получением транс-N-(1-(2-этилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (80 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 478,3 [M+H]<sup>+</sup>.

транс-N-(1-(2-Этилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида дополнительно очищали с помощью СФХ: колонка: Phenomenex -Cellulose-2 (250 мм × 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: А: СО<sub>2</sub> В: IPA (0,05% DEA); изократич.: 60% В; скорость потока: 2,8 мл/мин; темп. колонки: 35°C; с получением:

Пик 1: N-(1-((1R,2R)-2-этилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида [стереохимия задана произвольно] (30,20 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ м.д.: 9,37 (с, 1H), 8,51 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,28 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,32 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,79-5,72 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,18 (д, J=7,2 Гц, 1H), 2,11 (д, J=4,4 Гц, 2H), 1,86 (д, J=4,4 Гц, 2H), 1,64 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,58-1,54 (м, 1H), 1,52-1,50 (м, 3H), 1,47-1,43 (м, 1H), 1,29-1,23 (м, 1H), 1,15-1,12 (м, 3H), 1,10-1,09 (м, 1H), 1,00-0,95 (м, 1H).

Дополнительным элюированием получали N-(1-((1S,2S)-2-этилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (22,5 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества.

Пример 144. N-(1-((1S,2S)-2-(Дифторметил)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



[стереохимия задана произвольно]

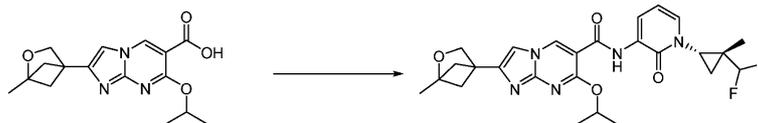
Цис-N-(1-(2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида получали в виде белого твердого вещества (50 мг, выход 62%) из 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (получение 8) и цис-3-амино-1-(2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (получение 80) в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 143.

Это соединение (50 мг, 97,36 мкмоль) дополнительно очищали с помощью преп.-СФХ: колонка: Chiralcel OD-3 100×4,6 мм внутр. диаметр, 3 мкм, подвижная фаза: А: СО<sub>2</sub> В: MeOH (0,05% DEA) изократич.: 40% В скорость потока: 2,8 мл/мин, темп. колонки: 35°C, с получением:

Пик 1: N-(1-((1R,2R)-2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (стереохимия задана произвольно, 22,8 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества и

Пик 2: N-(1-((1S,2S)-2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (стереохимия задана произвольно, 20,3 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 514,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 10,69 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,40 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,32 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,02-5,73 (м, 1H), 5,58-5,52 (м, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,62 (т, J=6,8 Гц, 1H), 1,96 (д, J=4,4 Гц, 2H), 1,72-1,71 (м, 2H), 1,50 (дд, J=1,2, 6,0 Гц, 6H), 1,39 (с, 5H), 0,81 (с, 3H).

Пример 145. N-(1-((1S,2S)-2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



[стереохимия задана произвольно]

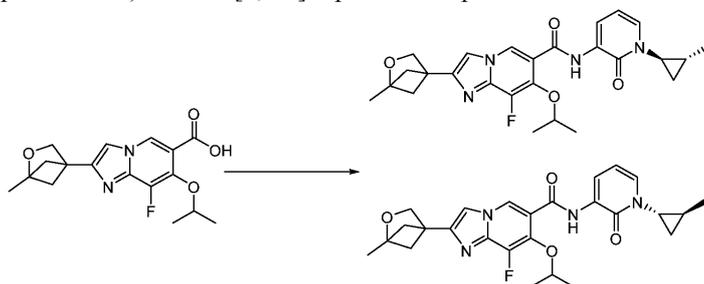
транс-N-(1-(2-(Дифторметил)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида получали в виде желтого масла (50 мг, выход 62%) из 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (получение 8) и транс-3-амино-1-(2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (получение 81) в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 143.

Соединение очищали с помощью преп.-СФХ: Chiralpak AD-3 50×4,6 мм внутр. диаметр, 3 мкм, подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub> В:EtOH (0,05% DEA), градиент: от 5% до 40% В за 2 мин, скорость потока: 4 мл/мин, темп. колонки: 35°C с получением:

Пик 1: N-(1-((1R,2R)-2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (стереохимия задана произвольно) (3,2 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества и

Пик 2: N-(1-((1S,2S)-2-(дифторметил)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (стереохимия задана произвольно) (11,6 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 514,1$  [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 10,71 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,40 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,36 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,31 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,61-5,36 (м, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,47 (с, 1H), 1,99 (д, J=4,0 Гц, 2H), 1,75 (д, J=3,0 Гц, 2H), 1,72-1,70 (м, 1H), 1,54 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,43 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,23 (с, 1H).

Примеры 146 и 147. 8-Фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида и 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида

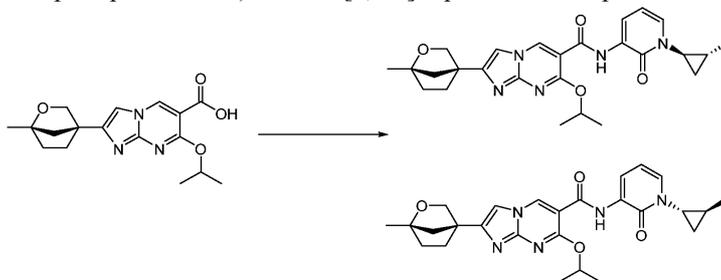


[Стереохимия задана произвольно]

8-Фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида и 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида получали в виде белых твердых веществ из 8-фтор-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (получение 73) и транс-3-амино-1-(2-метилциклопропил)пиримидин-2(1H)-она гидрохлорида (получение 76), процедурой, описанной в примере 143.

ЖХМС  $m/z = 481,3$  [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ м.д.: 8,99 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,86 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,34 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,95-4,92 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,13-3,10 (м, 1H), 2,15-2,14 (м, 2H), 1,90-1,89 (м, 2H), 1,54-1,50 (м, 6H), 1,50 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,15-1,11 (м, 1H), 1,02-0,99 (м, 1H), 0,96-0,93 (м, 1H). ЖХМС  $m/z = 481,3$  [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР: (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ м.д.: 8,99 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,86 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,34 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,95-4,92 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,13-3,10 (м, 1H), 2,15-2,14 (м, 2H), 1,90-1,89 (м, 2H), 1,54-1,52 (м, 6H), 1,50 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,26-1,24 (м, 1H), 1,15-1,11 (м, 1H), 0,95-0,94 (м, 1H).

Примеры 148 и 149. 7-Изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида и 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



[стереохимия задана произвольно]

транс-7-Изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-(2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида получали в виде белого твердого вещества, 75 мг, выход 97%, из 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (получение 91) и транс-3-амино-1-(2-метилциклопропил)пиримидин-2(1H)-она гидрохлорида (получение 76), в соответствии с про-

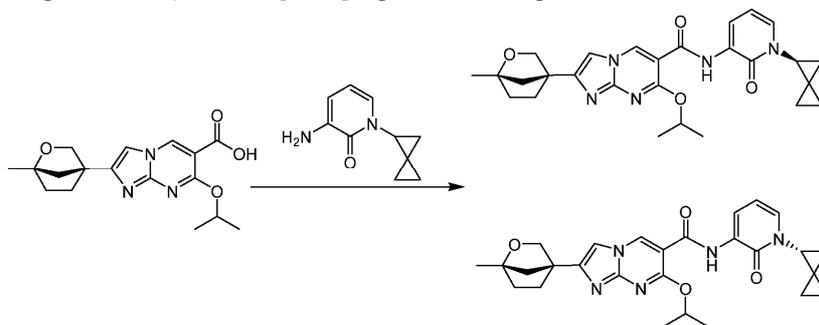
цедурой, подобной описанной в примере 143.

Это соединение дополнительно очищали с помощью СФХ: Phenomenex -Cellulose-2 (250 мм × 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub> В: IPA (0,05% DEA); изократич.: 60% В; скорость потока: 2,8 мл/мин; темп. колонки: 35°C с получением:

Пик 1: 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (стереохимия задана произвольно) (30,40 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 478,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ м.д.: 9,36 (с, 1H), 8,52 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,29 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,33 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,79-5,73 (м, 1H), 4,04 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,90 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,20-2,13 (м, 1H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,95 (с, 2H), 1,88-1,79 (м, 2H), 1,64 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,46 (с, 3H), 1,28 (с, 4H), 1,16-1,11 (м, 1H), 0,95-0,90 (м, 1H).

Пик 2: 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (стереохимия задана произвольно) (27,50 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 478,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ м.д.: 9,36 (с, 1H), 8,52 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,29 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,33 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,79-5,72 (м, 1H), 4,04 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,90 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,15-3,11 (м, 1H), 2,20-2,12 (м, 1H), 2,08-2,03 (м, 1H), 1,95 (с, 2H), 1,90-1,79 (м, 2H), 1,64 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,46 (с, 3H), 1,28 (с, 4H), 1,16-1,11 (м, 1H), 0,95-0,92 (м, 1H).

Примеры 150 и 151. 7-Изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(2-оксо-1-((S)-спиро[2.2]пентан-1-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида и 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(2-оксо-1-((R)-спиро[2.2]пентан-1-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



[стереохимия задана произвольно]

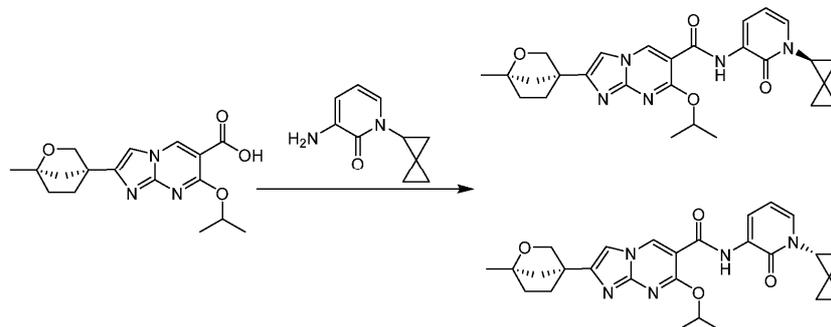
К раствору 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (получение 91, 50 мг, 150,9 мкмоль) в ТЗР® (1,5 мл) добавляли 3-амино-1-((S)-спиро[2.2]пентан-1-ил)пиридин-2(1H)-он (получение 79, 27 мг, 153,2 мкмоль) и пиридин (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме, остаток разбавляли водным NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) до pH = 7 и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм × 5 мкм); подвижная фаза: от 42 до 72% воды (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-MeCN при 25 мл/мин с получением рацемического 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(2-оксо-1-((S)-спиро[2.2]пентан-1-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (50 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

Это дополнительно очищали с помощью СФХ: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: от 50 до 50% 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O EtOH при 80 мл/мин с получением:

Пик 1: 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(2-оксо-1-((S)-спиро[2.2]пентан-1-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (стереохимия задана произвольно) (19,5 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 490,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР: (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,72 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,41 (дд, J=7,5 Гц, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,39 (дд, J=7,0 Гц, J=2,0 Гц, 1H), 6,33 (т, J=7,0 Гц, 1H), 5,63-5,58 (м, 1H), 3,93 (дд, J=6,0 Гц, J=3,0 Гц, 2H), 3,75 (д, J=6,5 Гц, 1H), 2,08-1,92 (м, 2H), 1,83-1,77 (м, 4H), 1,56 (д, J=6,5 Гц, 1H), 1,52 (дд, J=6,0 Гц, J=2,5 Гц, 6H), 1,48 (д, J=6,0 Гц, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,09-0,85 (м, 4H).

Пик 2: 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(2-оксо-1-((R)-спиро[2.2]пентан-1-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (стереохимия задана произвольно) (21,50 мг, выход 43%). ЖХМС m/z = 490,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР: (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,71 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,41 (дд, J=7,5 Гц, J=1,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,39 (дд, J=6,5 Гц, J=1,5 Гц, 1H), 6,33 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,63-5,58 (м, 1H), 3,93 (дд, J=6,0 Гц, J=3,0 Гц, 2H), 3,75 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,81-1,70 (м, 4H), 1,55 (д, J=6,5 Гц, 1H), 1,52 (дд, J=6,0 Гц, J=2,5 Гц, 6H), 1,49-1,47 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,11-0,85 (м, 4H).

Примеры 152 и 153. 7-Изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(2-оксо-1-((S)-спиро[2.2]пентан-1-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(2-оксо-1-((R)-спиро[2.2]пентан-1-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



[стереохимия задана произвольно]

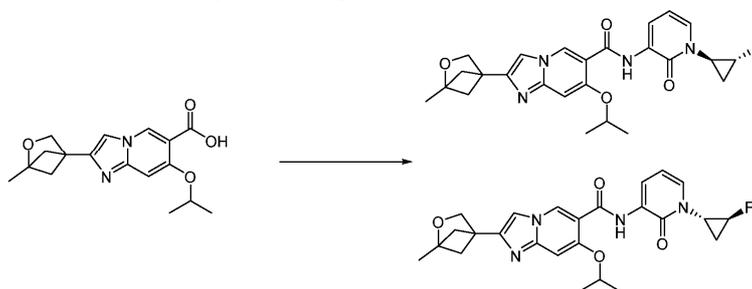
Рацемический 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(2-оксо-1-((S)-спиро[2.2]пентан-1-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид получали из 3-амино-1-(спиро[2.2]пентан-1-ил)пиридин-2(1H)-она (получение 79) и 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (получение 92) процедурой, описанной в примерах 149 и 150.

Это соединение (35,0 мг, 71,49 мкмоль) очищали с помощью СФХ: Chiralpak IG-3 100 мкм, 4,6 мм внутр. диам. 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 2,8 мл/мин; темп. колонки: 35°C; АВРР: 1500 фунт/кв. дюйм) с получением:

Пик 1: 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(2-оксо-1-((S)-спиро[2.2]пентан-1-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (стереохимия задана произвольно) (16,8 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 490,3 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 10,82 (д, J=3,5 Гц, 1H), 9,14 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,53-8,48 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,11-7,09 (м, 1H), 6,26-6,21 (м, 1H), 5,89-5,82 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 4,05-4,03 (м, 1H), 3,98-3,96 (м, 1H), 2,25-2,11 (м, 2H), 2,09-1,94 (м, 2H), 1,90-1,81 (м, 2H), 1,63-1,58 (м, 6H), 1,49 (д, J=4,0 Гц, 3H), 1,34-1,32 (м, 2H), 1,26-1,19 (м, 2H), 1,03-0,92 (м, 2H)

Пик 2: 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(2-оксо-1-((R)-спиро[2.2]пентан-1-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (13 мг) (стереохимия задана произвольно) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $m/z = 490,3 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР: (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 10,83 (с, 1H), 9,14 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,53-8,48 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,11-7,09 (м, 1H), 6,26-6,21 (м, 1H), 5,89-5,83 (м, 1H), 4,14-4,12 (м, 1H), 4,05-4,03 (м, 1H), 3,98-3,96 (м, 1H), 2,21-2,12 (м, 2H), 2,07-1,97 (м, 2H), 1,88-1,82 (м, 2H), 1,63-1,59 (м, 6H), 1,49 (д, J=4,0 Гц, 3H), 1,34-1,32 (м, 2H), 1,26-1,20 (м, 2H), 1,03-0,93 (м, 2H).

Пример 154 и 155. N-(1-((1R,2R)-2-Фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



[стереохимия задана произвольно]

транс-N-(1-(2-Фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид получали (50 мг) из 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (получение 4) и транс-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она (получение 61) в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 149 и 150.

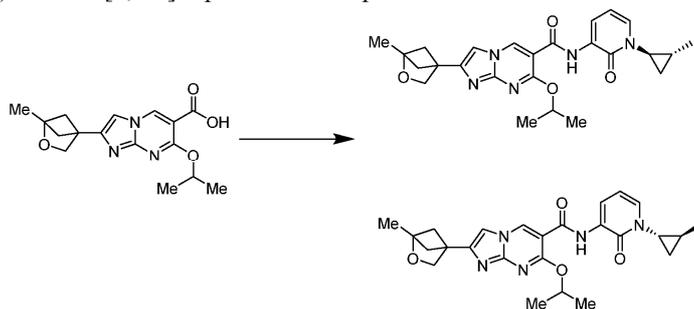
Это дополнительно очищали с помощью СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL IC (250 мм, 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: от 50% до 50% 0,1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O EtOH; скорость потока (мл/мин): 80; темп. колонки: 35°C) с получением:

Пик 1: N-(1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-

метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида (стереохимия задана произвольно) (23,4 мг, выход 47%). ЖХМС  $m/z = 467,1 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  м.д.: 9,12 (с, 1H), 8,55 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,22 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,36 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,10-5,00 (м, 1H), 4,80-4,70 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,80-3,70 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,78-1,70 (м, 1H), 1,63 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H), 1,50-1,40 (м, 4H).

Пик 2: N-(1-((1S,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида (стереохимия задана произвольно) (24,8 мг, выход 50%) в виде беловатого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  м.д.: 9,12 (с, 1H), 8,55 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,22 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,36 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,10-5,00 (м, 1H), 4,80-4,70 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,80-3,70 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,78-1,70 (м, 1H), 1,63 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H), 1,50-1,40 (м, 4H).

Пример 156 и 157. 7-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида и 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



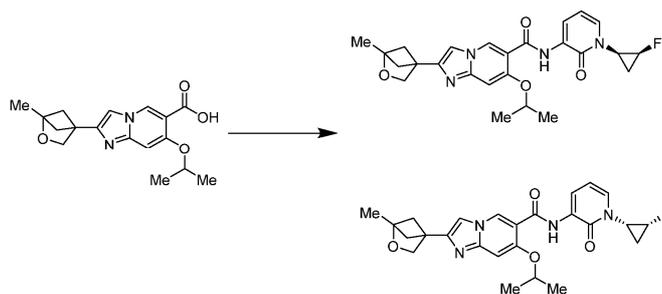
[стереохимия задана произвольно]

DIPEA (244,36 мг, 1,89 ммоль) и HATU (252,29 мг, 0,662 ммоль) добавляли к раствору 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (получение 8, 200 мг, 0,63 ммоль) в DMF (3 мл). Добавляли трансрацемический 3-амино-1-(2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид, получение 76, 126,47 мг, 0,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ОФВЭЖХ с использованием градиента 5-60% MeCN в воде с получением транс-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида. ЖХМС  $m/z = 464,5 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,63 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,40 (дд,  $J=1,68, 7,32$  Гц, 1H), 7,96-7,86 (м, 1H), 7,37 (дд,  $J=1,60, 6,94$  Гц, 1H), 6,31 (т,  $J=7,17$  Гц, 1H), 5,70-5,55 (м, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,26-3,16 (м, 1H), 2,19-2,06 (м, 2H), 1,83 (шир. д,  $J=4,27$  Гц, 2H), 1,59 (дд,  $J=2,52, 6,18$  Гц, 6H), 1,44 (с, 3H), 1,27-1,16 (м, 4H), 1,13-1,05 (м, 1H), 0,93-0,81 (м, 1H) Это дополнительно очищали с помощью СФХ CHIRALPAK AD-H 30x250 мм, 5 мкм, способ: 30% MeOH с/0,1% DEA в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, темп. колонки 40°C) с получением:

Пик 1: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (стереохимия задана произвольно), 12 мг. ЖХМС  $m/z = 464,3 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  9,40 (с, 1H), 8,56 (дд,  $J=1,76, 7,28$  Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,33 (дд,  $J=1,88, 6,90$  Гц, 1H), 6,37 (т,  $J=7,28$  Гц, 1H), 5,79 (квин,  $J=6,27$  Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,16-3,15 (м, 1H), 2,17-2,09 (м, 2H), 1,88 (дд,  $J=1,63, 4,64$  Гц, 2H), 1,66 (д,  $J=6,27$  Гц, 6H), 1,52 (с, 3H), 1,30 (д,  $J=1,51$  Гц, 4H), 1,20-1,10 (м, 1H), 1,01-0,91 (м, 1H) и

Пик 2: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (стереохимия задана произвольно), 12,6 мг. ЖХМС  $m/z = 464,3 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 9,40 (с, 1H), 8,56 (дд,  $J=1,76, 7,28$  Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,33 (дд,  $J=1,76, 7,03$  Гц, 1H), 6,37 (т,  $J=7,28$  Гц, 1H), 5,79 (квин,  $J=6,27$  Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,16-3,15 (м, 1H), 2,13 (дд,  $J=1,63, 4,64$  Гц, 2H), 1,88 (дд,  $J=1,63, 4,64$  Гц, 2H), 1,66 (д,  $J=6,27$  Гц, 6H), 1,52 (с, 3H), 1,33-1,27 (м, 4H), 1,20-1,12 (м, 1H), 1,00-0,89 (м,  $J=5,80$  Гц, 1H).

Примеры 158 и 159. N-(1-((1R,2S)-2-Фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида и N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида



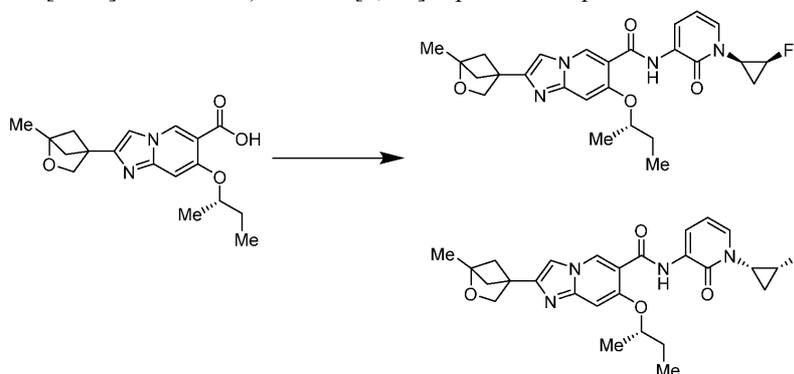
[стереохимия задана произвольно]

Цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 63, 15 мг, 73,3 мкмоль) растворяли в DMF (1 мл), добавляли HATU (30,74 мг, 80,63 мкмоль) и DIPEA (28,42 мг, 219,9 мкмоль) и раствор перемешивали в течение 1 мин. Добавляли 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновую кислоту (получение 84, 24,22 мг, 73,3 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc, слои разделяли и органическую фазу сразу очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% MeOH/EtOAc) с получением N-(1-((цис)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, 17 мг. ЖХМС  $m/z = 468,4 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 11,50 (с, 1H), 10,29 (с, 1H), 9,28 (дд,  $J=1,68, 7,32$  Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,27 (д,  $J=7,02$  Гц, 1H), 7,17 (т,  $J=7,25$  Гц, 1H), 6,42 (квин,  $J=6,18$  Гц, 1H), 5,99-5,79 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,36-4,26 (м, 2H), 3,71 (с, 1H), 3,55 (с, 1H), 2,84-2,78 (м, 2H), 2,72 (с, 1H), 2,57 (дд,  $J=1,60, 4,35$  Гц, 2H), 2,51-2,40 (м, 1H), 2,36 (дд,  $J=3,59, 6,18$  Гц, 7H), 2,24 (с, 4H) N-(1-((цис)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид дополнительно очищали с помощью СФХ: CHIRALPAK IA 30x250 мм, 5 мкм, способ: 40% EtOH с/0,1% DEA в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, ABPR 120 бар, MBPR 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40°C) с получением:

Пик 1: N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, 2,8 мг (э. и. 100%) (стереохимия задана произвольно). ЖХМС  $m/z = 468,3 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  9,39 (с, 1H), 8,59 (дд,  $J=1,63, 7,40$  Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,39 (д,  $J=6,02$  Гц, 1H), 6,39 (т,  $J=7,28$  Гц, 1H), 5,82-5,73 (м, 1H), 5,08-5,02 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,44-3,39 (м, 1H), 2,11 (дд,  $J=1,76, 4,77$  Гц, 2H), 1,86 (дд,  $J=1,76, 4,52$  Гц, 2H), 1,63 (дд,  $J=1,51, 6,27$  Гц, 6H), 1,60-1,50 (м, 2H), 1,49 (с, 3H) и

Пик 2: N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, 1,9 мг, (э. и. больше 90%). (стереохимия задана произвольно). ЖХМС  $m/z = 468,1 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  9,39 (с, 1H), 8,59 (дд,  $J=1,76, 7,53$  Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,39 (д,  $J=5,77$  Гц, 1H), 6,39 (т,  $J=7,28$  Гц, 1H), 5,77 (квин,  $J=6,27$  Гц, 1H), 5,10-5,01 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,44-3,38 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 2H), 1,86 (дд,  $J=1,63, 4,64$  Гц, 2H), 1,63 (дд,  $J=1,51, 6,27$  Гц, 6H), 1,60-1,50 (м, 2H), 1,49 (с, 3H).

Примеры 160 и 161. 7-((S)-втор-Бутокси)-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и 7-((S)-втор-бутокси)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



[стереохимия задана произвольно]

Цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 63, 15 мг, 73,3 мкмоль) растворяли в DMF (1 мл), добавляли HATU (30,74 мг, 80,63 мкмоль) и DIPEA (28,42 мг, 219,9 мкмоль) и раствор перемешивали в течение 1 мин. Добавляли (S)-7-(втор-бутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновую кислоту (получение 44, 24,22 мг, 73,3 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Реакционную смесь разделяли меж-

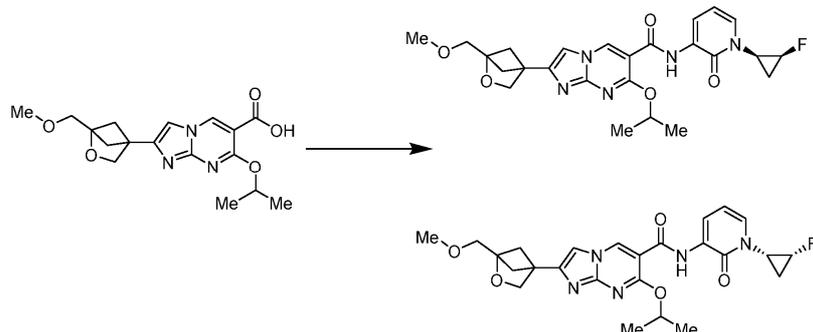
ду водой и EtOAc, слои разделяли и органическую фазу сразу очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% MeOH/EtOAc) с получением *цис*-7-((*S*)-втор-бутокси)-*N*-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида, 18 мг, 50%. ЖХМС  $m/z = 481,5 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 9,16 (с, 1H), 8,68-8,52 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,40 (шир. д,  $J=6,56$  Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,46-6,30 (м, 1H), 4,82-4,71 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,48-3,39 (м, 1H), 2,26-2,04 (м, 3H), 1,97-1,83 (м, 3H), 1,67-1,56 (м, 4H), 1,56-1,43 (м, 5H), 1,10-0,98 (м, 3H)

*Цис*-7-((*S*)-втор-бутокси)-*N*-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида очищали с помощью СФХ: СНИ-РАЛПАК ИВ 30×250 мм, 5 мкм, способ: 40% MeOH с 0,1% DEA в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, темп. колонки 40°C) с получением:

Пик 1: 7-((*S*)-втор-бутокси)-*N*-(1-((1*R*,2*S*)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида (э. и. больше 91%), 4 мг. (Стереохимия задана произвольно). ЖХМС  $m/z = 481,2 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 9,17 (с, 1H), 8,63 (дд,  $J=1,75$ , 7,40 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,41 (д,  $J=5,95$  Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,41 (т,  $J=7,25$  Гц, 1H), 5,08-5,02 (м, 1H), 4,83-4,76 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,45-3,40 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,15-2,10 (м, 2H), 1,98-1,88 (м, 3H), 1,60 (д,  $J=6,10$  Гц, 4H), 1,57-1,54 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,07 (т,  $J=7,40$  Гц, 3H) и

Пик 2: 7-((*S*)-втор-бутокси)-*N*-(1-((1*S*,2*R*)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида (э. и. больше 88%), 4,4 мг. (Стереохимия задана произвольно). ЖХМС  $m/z = 481,2 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 9,16 (с, 1H), 8,62 (дд,  $J=1,60$ , 7,40 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,40 (д,  $J=6,87$  Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,41 (т,  $J=7,25$  Гц, 1H), 5,10-4,98 (м, 1H), 4,82-4,73 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,45-3,39 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,13 (дд,  $J=1,45$ , 4,50 Гц, 2H), 1,90 (дд,  $J=1,60$ , 4,50 Гц, 3H), 1,62-1,56 (м, 4H), 1,55-1,49 (м, 4H), 1,06 (т,  $J=7,40$  Гц, 3H).

Примеры 162 и 163. *N*-(1-((1*R*,2*S*)-2-Фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида и *N*-(1-((1*S*,2*R*)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



[стереохимия задана произвольно]

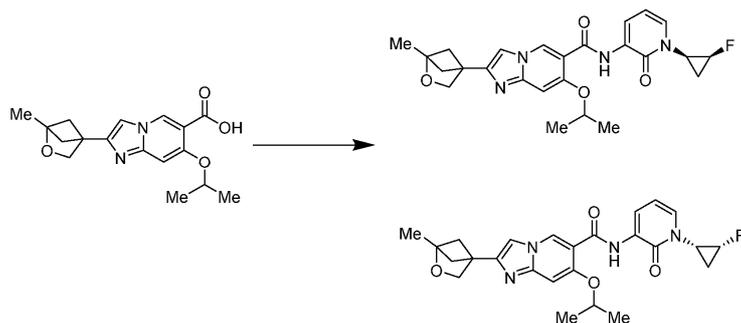
*N*-(1-((1*R*,2*S*)-2-Фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида и *N*-(1-((1*S*,2*R*)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида получали из 7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (получение 29) и *цис*-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1*H*)-она гидрохлорида (получение 63) в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 160 и 161.

Пик 1: *N*-(1-((1*R*,2*S*)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (э. и. 100%), 2,9 мг (стереохимия задана произвольно). ЖХМС  $m/z = 498,1 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 9,42 (с, 1H), 8,62 (дд,  $J=1,83$ , 7,48 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,42 (д,  $J=5,95$  Гц, 1H), 6,42 (т,  $J=7,17$  Гц, 1H), 5,80 (квин,  $J=6,26$  Гц, 1H), 5,09-5,01 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,47-3,42 (м, 5H), 2,21 (дд,  $J=1,68$ , 4,58 Гц, 2H), 1,94 (дд,  $J=1,68$ , 4,58 Гц, 2H), 1,66 (дд,  $J=2,06$ , 6,18 Гц, 6H), 1,62-1,53 (м, 2H);

Пик 2: *N*-(1-((1*S*,2*R*)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-(метоксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (э. и. 89%), 3,3 мг (стереохимия задана произвольно). ЖХМС  $m/z = 498,1 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 9,42 (с, 1H), 8,62 (дд,  $J=1,68$ , 7,48 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,42 (д,  $J=6,87$  Гц, 1H), 6,42 (т,  $J=7,25$  Гц, 1H), 5,75-5,85 (м, 1H), 5,01-5,08 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,44 (с, 4H), 2,21 (дд,  $J=1,60$ , 4,65 Гц, 2H), 1,94 (дд,  $J=1,68$ , 4,58 Гц, 2H), 1,66 (дд,  $J=2,14$ , 6,26 Гц, 6H), 1,53-1,62 (м, 2H).

Примеры 164 и 165. *N*-(1-((1*R*,2*S*)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида и *N*-(1-((1*S*,2*R*)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицик-

ло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



[стереохимия задана произвольно]

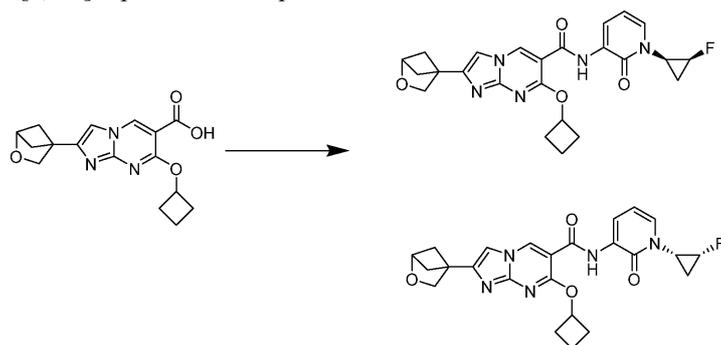
Цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид получали из 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (получение 4) и цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (получение 63) в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 160 и 161.

Это очищали с помощью СФХ: CHIRALPAK IB 30×250 мм, 5 мкм, способ: 30% MeOH с/0,1% DEA в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40°C) с получением:

Пик 1: N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (э. и. 100%), 0,5 мг. (стереохимия задана произвольно). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,16 (с, 1H), 8,62 (д, J=7,48 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,41 (д, J=7,78 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,42 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,04 (шир. дд, J=6,33, 12,13 Гц, 2H), 4,62 (с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,39 (шир. с, 2H), 2,13 (д, J=6,10 Гц, 2H), 1,90 (д, J=6,10 Гц, 2H), 1,64 (д, J=6,10 Гц, 6H), 1,60-1,53 (м, 2H), 1,52 (с, 3H);

Пик 2: N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (э. и. больше 93%), 0,2 мг. (стереохимия задана произвольно). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,13 (с, 1H), 8,60 (дд, J=1,60, 7,55 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,38 (д, J=6,41 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,39 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,01 (дт, J=5,72, 11,79 Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,43-3,38 (м, 3H), 2,11 (дд, J=1,60, 4,65 Гц, 2H), 1,88 (дд, J=1,68, 4,58 Гц, 2H), 1,62 (д, J=5,95 Гц, 6H), 1,59-1,51 (м, 2H), 1,50 (с, 3H), 1,46-1,39 (м, 2H).

Примеры 166 и 167. 2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутокси-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



[стереохимия задана произвольно]

2-(2-Оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновую кислоту (получение 30, 23,11 мг, 73,3 мкмоль) растворяли в DMF (1 мл), добавляли НАТУ (30,74 мг, 80,63 мкмоль) и DIPEA (28,42 мг, 219,9 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин. Затем добавляли цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 63, 15 мг, 73,3 мкмоль) и смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали методом ОФВЭЖХ (колонка SunFire C18, 60 мл/мин, 5-60% MeCN/(0,1% TFA (водн.)) с получением цис-2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутокси-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид, выход 87%. ЖХМС m/z = 466,5 [M+H]<sup>+</sup>

Соединение дополнительно очищали с помощью СФХ: CHIRALPAK IB 30×250 мм, 5 мкм, способ: 50% MeOH с/0,1% DEA в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, АВРР 120 бар, МВРР 40 фунтов/кв. дюйм, темп. колонки 40°C) с получением:

Пик 1: 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутокси-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-

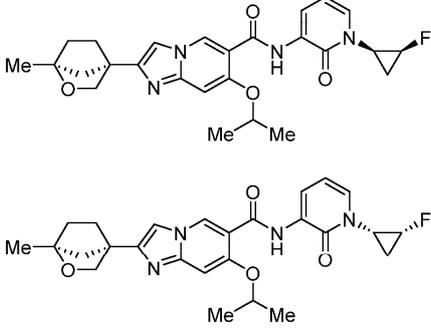
оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (э. и. 100%), 3,5 мг. (стереохимия задана произвольно). ЖХМС  $m/z = 466,1 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 9,43 (с, 1H), 8,63 (дд,  $J=1,83, 7,48$  Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,43 (д,  $J=6,56$  Гц, 1H), 6,43 (т,  $J=7,17$  Гц, 1H), 5,64-5,57 (м, 1H), 5,08-5,02 (м, 1H), 4,68-4,65 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,44 (шир. д,  $J=1,37$  Гц, 1H), 2,70-2,61 (м, 4H), 2,27 (д,  $J=5,04$  Гц, 2H), 2,03 (шир. д,  $J=6,10$  Гц, 1H), 1,92-1,80 (м, 3H), 1,63-1,52 (м, 2H) и

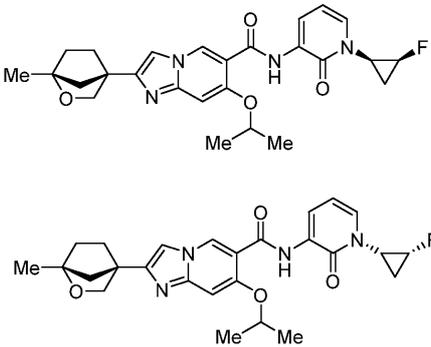
Пик 2: 2-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-циклобутокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (э. и. 96%), 4,9 мг. (стереохимия задана произвольно). ЖХМС  $m/z = 466,1 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 9,43 (с, 1H), 8,63 (дд,  $J=1,75, 7,40$  Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,43 (д,  $J=7,78$  Гц, 1H), 6,43 (т,  $J=7,17$  Гц, 1H), 5,61 (т,  $J=7,02$  Гц, 1H), 5,09-5,04 (м, 1H), 4,67 (с, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,46-3,42 (м, 1H), 2,72-2,60 (м, 4H), 2,27 (д,  $J=5,04$  Гц, 2H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,91-1,74 (м, 3H), 1,64-1,53 (м, 2H).

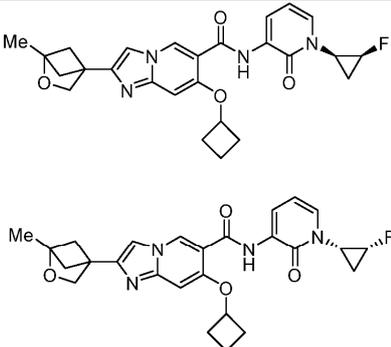
Примеры 168-175.

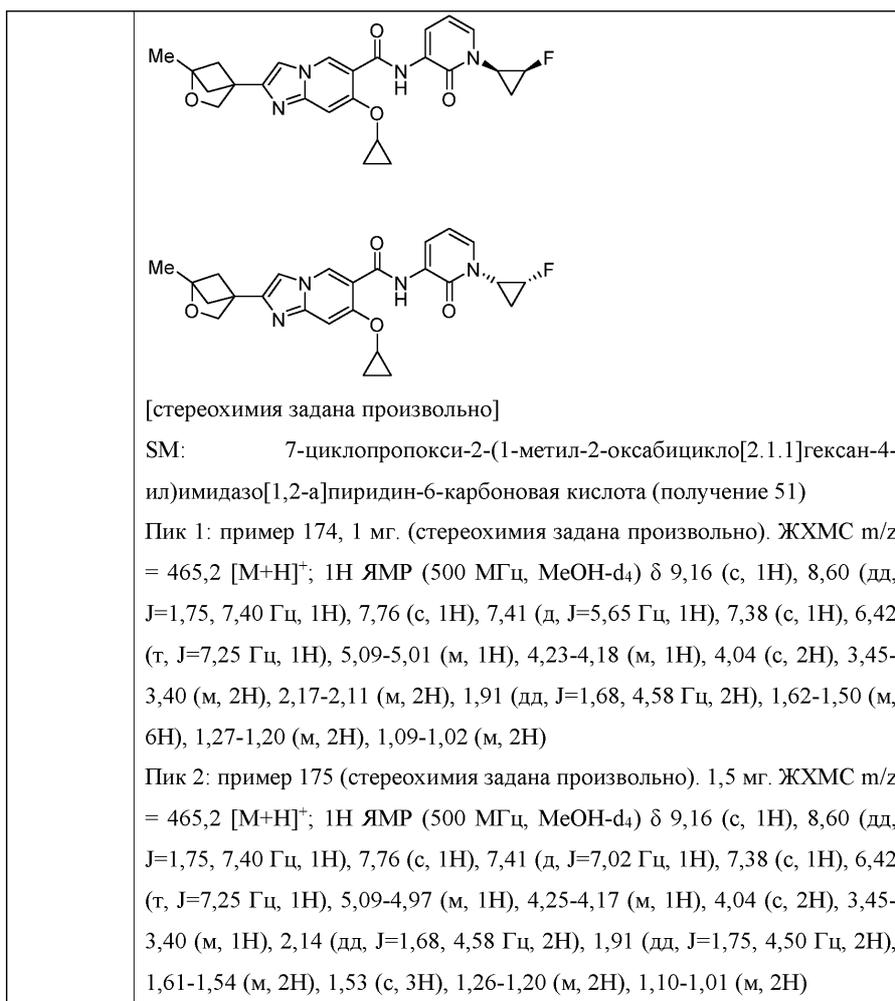
Следующие соединения получали из соответствующей карбоновой кислоты и цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиримидин-2(1H)-она гидрохлорида (получение 63) способом, подобным тому, что описан в примерах 166 и 167.

Пример №	Название/структура/исходный материал (SM)/данные
168 и 169	N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-

	<p>изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид и N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (получение 59А)</p> <p>Пик 1: пример 168, (э. и. 100%), 3,7 мг, (стереохимия задана произвольно)</p> <p>ЖХМС m/z = 481,2 [M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,15 (с, 1H), 8,62 (дд, J=1,75, 7,40 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,41 (д, J=5,95 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,41 (т, J=7,17 Гц, 1H), 5,08-4,98 (м, 2H), 4,07 (дд, J=3,36, 6,56 Гц, 1H), 3,94 (д, J=6,41 Гц, 1H), 3,45-3,39 (м, 1H), 2,25-2,14 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 1H), 2,03-1,95 (м, 2H), 1,89 (дк, J=5,42, 14,27 Гц, 2H), 1,64 (д, J=5,95 Гц, 6H), 1,61-1,57 (м, 1H), 1,56-1,52 (м, 1H), 1,48 (с, 3H)</p> <p>Пик 2: пример 169, 2,3 мг. (стереохимия задана произвольно). ЖХМС m/z = 481,2 [M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,15 (с, 1H), 8,62 (дд, J=1,83, 7,48 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,41 (д, J=7,48 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,41 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,08-4,99 (м, 3H), 4,07 (дд, J=3,43, 6,48 Гц, 1H), 3,94 (д, J=6,56 Гц, 1H), 3,41-3,39 (м, 1H), 2,24-2,14 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 2H), 2,02-1,95 (м, 2H), 1,94-1,80 (м, 2H), 1,64 (д, J=6,10 Гц, 6H), 1,60-1,52 (м, 2H), 1,48 (с, 3H)</p>
170 и 171	<p>N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид и N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-</p>

	<p>((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (получение 59B)</p> <p>Пик 1: пример 170, (э. и. 100%) (стереохимия задана произвольно). 4,3 мг, ЖХМС <math>m/z = 481,2 [M+H]^+</math>; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math>: 9,15 (с, 1H), 8,62 (дд, J=1,68, 7,48 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,41 (д, J=5,95 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,41 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,03 (тд, J=5,07, 11,52 Гц, 2H), 4,07 (дд, J=3,36, 6,41 Гц, 1H), 3,94 (д, J=6,56 Гц, 1H), 3,45-3,40 (м, 1H), 2,23-2,15 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 1H), 2,00-1,97 (м, 2H), 1,94-1,79 (м, 2H), 1,64 (д, J=6,10 Гц, 6H), 1,61-1,52 (м, 2H), 1,48 (с, 3H)</p> <p>И пик 2: пример 171, (э. и. 95%) (стереохимия задана произвольно). 6,9 мг. ЖХМС <math>m/z = 481,2 [M+H]^+</math>; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math>: 9,15 (с, 1H), 8,62 (дд, J=1,68, 7,48 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,41 (д, J=7,02 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,41 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,09-4,99 (м, 2H), 4,07 (дд, J=3,36, 6,56 Гц, 1H), 3,94 (д, J=6,56 Гц, 1H), 3,45-3,40 (м, 1H), 2,23-2,15 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 1H), 2,02-1,95 (м, 2H), 1,94-1,81 (м, 2H), 1,64 (д, J=6,10 Гц, 6H), 1,61-1,52 (м, 2H), 1,48 (с, 3H)</p>
172 и 173	<p>7-циклобутокси-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид и 7-циклобутокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид</p>

	 <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (получение 33)</p> <p>Пик 1: пример 172 (э. и. 100%). (Стереохимия задана произвольно), 3,4 мг. ЖХМС <math>m/z = 479,1 [M+H]^+</math>; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) 9,16 (с, 1H), 8,63 (дд, J=1,68, 7,48 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,42 (д, J=5,80 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,42 (т, J=7,17 Гц, 1H), 5,10-5,03 (м, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,45-3,41 (м, 1H), 2,71-2,62 (м, 4H), 2,17-2,10 (м, 2H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,94-1,86 (м, 3H), 1,62-1,54 (м, 2H), 1,52 (с, 3H)</p> <p>и пик 2: пример 173 (э. и. больше 90%), (стереохимия задана произвольно), 5 мг. ЖХМС <math>m/z = 479,1 [M+H]^+</math>; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) 9,16 (с, 1H), 8,63 (дд, J=1,68, 7,48 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,42 (д, J=6,10 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,42 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,10-5,02 (м, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,46-3,41 (м, 1H), 2,72-2,59 (м, 4H), 2,15-2,10 (м, 2H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,93-1,86 (м, 3H), 1,63-1,53 (м, 2H), 1,52 (с, 3H).</p>
174 и 175	<p>7-циклопропокси-N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид и 7-циклопропокси-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид</p>



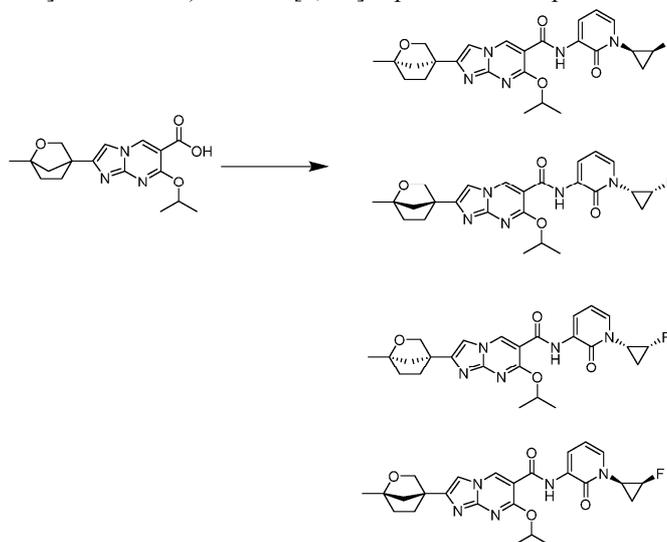
Примеры 176, 177, 178 и 179.

N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,

N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и

N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид,



[стереохимия задана произвольно]

Цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-

оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид получали с 44% выходом из 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (получение 64) и цис-3-амино-1-(2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (получение 63) процедурой, описанной в примере 166 и 167. ЖХМС  $m/z = 482,5 [M+H]^+$

Цис-N-(1-(2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид очищали с помощью СФХ: CHIRALPAK IB 30×250 мм, 5 мкм, способ: 30% EtOH с/0,1% DEA в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, ABPR 120 бар, MBPR 40 фунтов/кв. дюйм, темп. Колонки 40°C) с получением:

Пик 1: [пример 176] N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (э. и. больше 99%), 1 мг. (стереохимия задана произвольно).

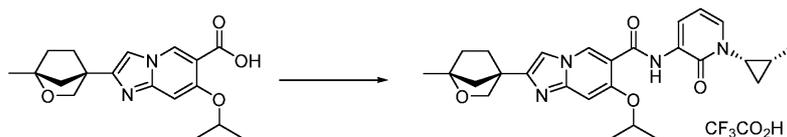
ЖХМС  $m/z = 482,2 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,39 (с, 1H), 8,60 (д, J=9,00 Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,40 (д, J=5,80 Гц, 1H), 6,43-6,35 (м, 1H), 5,82-5,72 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,10-3,99 (м, 1H), 3,91 (д, J=6,87 Гц, 1H), 3,43-3,41 (м, 1H), 2,16 (с, 1H), 2,06 (с, 1H), 1,95 (с, 2H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,64 (дд, J=2,44, 6,26 Гц, 6H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,59-1,49 (м, 1H), 1,46 (с, 3H)

Пик 2: [пример 177] N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (э. и. больше 92%) 1,1 мг. (стереохимия задана произвольно). ЖХМС  $m/z = 482,2 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9,39 (с, 1H), 8,57-8,65 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,40 (д, J=5,95 Гц, 1H), 6,40 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,77 (т, J=6,26 Гц, 1H), 5,07-4,97 (м, 2H), 4,04 (дд, J=3,36, 6,56 Гц, 1H), 3,91 (д, J=6,56 Гц, 1H), 3,43-3,38 (м, 2H), 2,16 (с, 1H), 2,05 (шир. с, 1H), 1,98-1,92 (м, 2H), 1,89-1,73 (м, 2H), 1,69-1,51 (м, 8H), 1,46 (с, 3H);

Пик 3: [пример 178] N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (э. и. больше 96%), 1,1 мг (стереохимия задана произвольно). ЖХМС  $m/z = 482,2 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9,39 (с, 1H), 8,60 (дд, J=1,68, 7,48 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,09 Гц, 1H), 6,40 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,85-5,68 (м, 1H), 5,04 (шир. д, J=3,51 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=3,43, 6,48 Гц, 1H), 3,91 (д, J=6,56 Гц, 1H), 3,41 (шир. д, J=5,65 Гц, 1H), 2,20-2,12 (м, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,97-1,76 (м, 4H), 1,64 (дд, J=1,83, 6,26 Гц, 6H), 1,60-1,51 (м, 2H), 1,46-1,44 (м, 1H), 1,48-1,43 (м, 1H);

Пик 4: [пример 179] N-(1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (больше 90% э. и.) 1,2 мг. (стереохимия задана произвольно). ЖХМС  $m/z = 482,2 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9,39 (с, 1H), 8,63-8,56 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,40 (д, J=6,56 Гц, 1H), 6,40 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,83-5,69 (м, 1H), 5,04-4,94 (м, 1H), 4,04 (дд, J=3,59, 6,33 Гц, 1H), 3,91 (д, J=6,26 Гц, 1H), 3,41 (шир. с, 1H), 2,25-2,08 (м, 1H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,97-1,91 (м, 2H), 1,91-1,90 (м, 1H), 1,88-1,70 (м, 2H), 1,64 (дд, J=2,29, 6,26 Гц, 6H), 1,59-1,50 (м, 2H), 1,46 (с, 3H).

Пример 180. 7-Изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид трифтор-ацетат



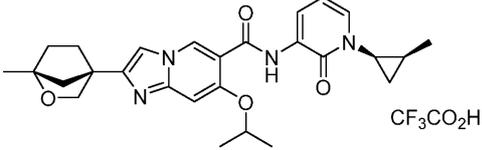
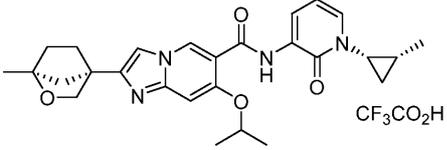
7-Изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновую кислоту (получение 59B, 52,05 мг, 157,56 мкмоль) растворяли в DMF (1 мл). Добавляли HATU (60,07 мг, 157,56 мкмоль) и DIPEA (61,09 мг, 472,68 мкмоль), а затем 3-амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 83, 25,87 мг, 157,56 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разделяли между EtOAc и водой, слои отделяли и органическую фазу концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью ОФВЭЖХ с использованием градиента 5-50% MeCN-вода, модифицированного TFA, с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС  $m/z = 477,4 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,62 (шир. с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,45 (д, J=7,27 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 6,34 (т, J=6,90 Гц, 1H), 5,18 (шир. с, 1H), 3,93-3,88 (м, 1H), 3,84 (д, J=6,54 Гц, 1H), 2,13-2,02 (м, 2H), 1,99-1,89 (м, 2H), 1,83 (дт, J=4,36, 11,99 Гц, 1H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,58-1,57 (м, 1H), 1,56 (д, J=5,81 Гц, 7H), 1,40 (с, 4H), 1,38-1,29 (м, 1H), 1,16 (к, J=7,75 Гц, 1H), 0,88-0,83 (м, 1H), 0,74 (шир. д, J=6,54 Гц, 3H).

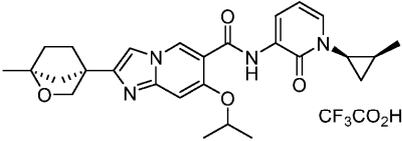
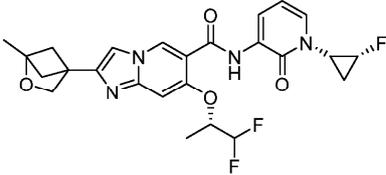
Примеры 181-190.

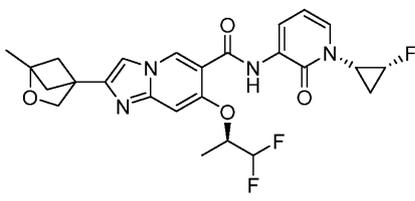
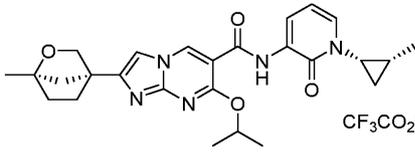
Соединения, указанные в следующей таблице, получали из подходящей карбоновой кислоты и аминопиримидин-2(1H)-она в соответствии с процедурой, подобной описанной в примере 180.

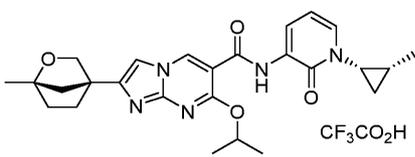
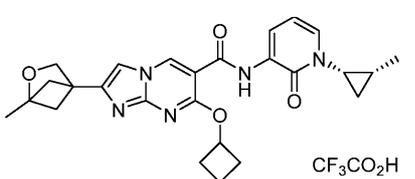
Амин	Название
Амин 5:	3-амино-1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 82)
Амин 6:	3-амино-1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 83)
Амин 7:	3-амино-1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (получение 87B)

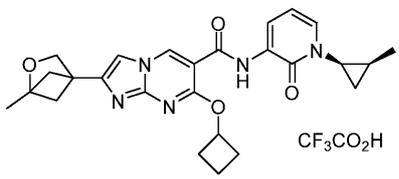
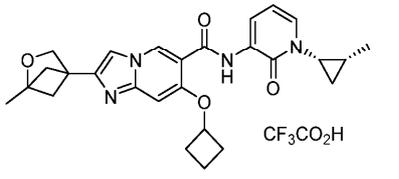
Пример №	Название/структура/исходные материалы/данные
181	7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамидат трифторацетат

	 <p>SM: 7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (получение 59B) и амин 5</p> <p>ЖХМС <math>m/z = 477,4 [M+H]^+</math>; 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 10,62 (шир. с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,45 (д, <math>J=7,27</math> Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,39 (шир. д, <math>J=6,54</math> Гц, 1H), 7,36 (шир. с, 1H), 6,33 (т, <math>J=7,27</math> Гц, 1H), 5,18 (шир. д, <math>J=5,09</math> Гц, 1H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,84 (д, <math>J=6,54</math> Гц, 1H), 2,15-2,00 (м, 3H), 1,98-1,91 (м, 3H), 1,83 (д, <math>J=4,72</math>, 12,17 Гц, 1H), 1,77-1,69 (м, 1H), 1,56 (д, <math>J=6,54</math> Гц, 7H), 1,48-1,42 (м, 1H), 1,40 (с, 4H), 1,38-1,31 (м, 1H), 1,19-1,13 (м, 1H), 0,90-0,83 (м, 1H), 0,74 (д, <math>J=5,81</math> Гц, 3H).</p>
182	<p>7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамидат трифторацетат</p>  <p>SM: 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (получение 59A) и амин 6</p> <p>ЖХМС <math>m/z = 477,4 [M+H]^+</math>; 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 10,62 (шир. с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,45 (д, <math>J=7,27</math> Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,39 (шир. д, <math>J=7,27</math> Гц, 1H), 7,36 (шир. с, 1H), 6,34 (т, <math>J=7,27</math> Гц, 1H), 5,18 (шир. с, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,84 (д, <math>J=6,54</math> Гц, 1H), 2,12-2,01 (м, 2H), 1,98-1,92 (м, 2H), 1,84 (дт, <math>J=5,09</math>, 11,99 Гц, 1H), 1,78-1,70 (м, 1H), 1,56 (д, <math>J=5,81</math> Гц, 7H), 1,42-1,32 (м, 5H), 1,16 (к, <math>J=7,99</math> Гц, 1H), 0,90-0,83 (м, 1H), 0,74 (д, <math>J=5,81</math> Гц, 3H).</p>
183	7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-

	<p>ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид трифторацетат</p>  <p>SM: 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (получение 59А) и амин 5</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,10,74 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,46 (д, 1=7,27 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,33 (шир. д, 1=6,54 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 1H), 6,30 (т, 1=6,90 Гц, 1H), 5,01 (тд, 1=6,09, 11,81 Гц, 1H), 3,93 (дд, 1=3,27, 6,18 Гц, 1H), 3,75 (д, 1=6,54 Гц, 1H), 3,37-3,26 (м, 1H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,92 (шир. т, 1=8,36 Гц, 1H), 1,84-1,73 (м, 3H), 1,72-1,65 (м, 1H), 1,51 (шир. д, 1=5,81 Гц, 7H), 1,42-1,32 (м, 4H), 1,14 (к, 1=7,99 Гц, 1H), 0,85 (к, 1=5,57 Гц, 1H), 0,74 (д, 1=6,54 Гц, 3H).</p>
184*	<p>7-(((S)-1,1-дифторпропан-2-ил)окси)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: (S)-7-((1,1-дифторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (получение 62А) и амин 7.</p> <p>ЖХМС m/z = 502,8 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 10,49 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,44 (д, J=7,99 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,44 (д, J=7,27 Гц, 1H), 7,37 (шир. с, 1H), 6,58-6,45 (м, 1H), 6,36 (т, J=6,90 Гц, 1H), 5,22 (шир. с, 1H), 5,11-4,94 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 2,00 (дд, J=1,45, 4,36 Гц, 2H), 1,75 (дд, J=1,45, 4,36 Гц, 2H), 1,66-1,56 (м, 2H), 1,54 (д, J=5,81</p>

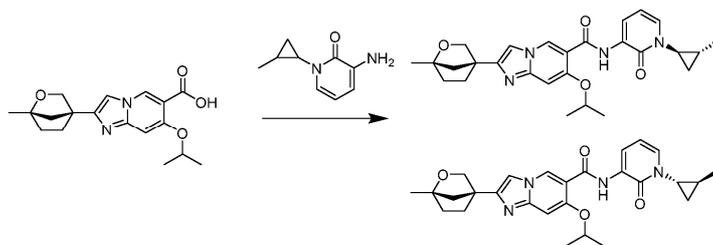
	Гц, 3H), 1,49-1,44 (м, 1H), 1,42 (с, 3H)
185*	<p>7-(((R)-1,1-дифторпропан-2-ил)окси)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: (R)-7-((1,1-дифторпропан-2-ил)окси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота (получение 62 В) и амин 7.</p> <p>ЖХМС <math>m/z = 502,8 [M+H]^+</math>; 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 10,48 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,46-8,41 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,43 (д, <math>J=6,54</math> Гц, 1H), 7,37 (шир. с, 1H), 6,58-6,44 (м, 1H), 6,40-6,34 (м, 1H), 5,21 (шир. с, 1H), 5,11-4,96 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 2,00 (дд, <math>J=1,45, 4,36</math> Гц, 2H), 1,75 (дд, <math>J=1,45, 4,36</math> Гц, 2H), 1,65-1,56 (м, 1H), 1,53 (д, <math>J=6,54</math> Гц, 4H), 1,50-1,43 (м, 1H), 1,42 (с, 3H)</p>
186	<p>7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид трифторацетат</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 7-Изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 92) и амин 6</p> <p>ЖХМС <math>m/z = 482,2 [M+H]^+</math>. 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 10,59 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,60 (дд, <math>J=1,60, 7,40</math> Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,44 (д, <math>J=6,10</math> Гц, 1H), 6,42 (т, <math>J=7,25</math> Гц, 1H), 5,81 (spt, <math>J=6,21</math> Гц, 1H), 5,09-</p>

	4,91 (м, 1H), 4,02 (дд, J=3,13, 6,64 Гц, 1H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,48-3,39 (м, 1H), 2,24-2,09 (м, 2H), 2,04 (с, 2H), 1,97-1,82 (м, 2H), 1,70 (дд, J=1,37, 6,26 Гц, 6H), 1,61-1,51 (м, 2H), 1,48 (с, 3H)
187	<p>7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид трифторацетат</p>  <p>[стереохимия задана произвольно]</p> <p>SM: 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 91) и амин 6 ЖХМС <math>m/z = 482,2</math> <math>[M+H]^+</math>; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math>: 10,59 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,61 (дд, J=1,37, 7,48 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,44 (д, J=6,56 Гц, 1H), 6,42 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,86-5,74 (м, 1H), 5,08-4,97 (м, 1H), 4,02 (дд, J=3,20, 6,71 Гц, 1H), 3,96 (д, J=6,71 Гц, 1H), 3,47-3,40 (м, 1H), 2,23-2,10 (м, 2H), 2,03 (с, 2H), 1,97-1,82 (м, 2H), 1,69 (дд, J=2,14, 6,26 Гц, 7H), 1,61-1,52 (м, 2H), 1,48 (с, 3H)</p>
188	<p>7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид трифторацетат</p>  <p>SM: 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 56) и амин 6.</p> <p>ЖХМС <math>m/z = 476,3</math> <math>[M+H]^+</math>; 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math>: 10,62 (шир. с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,46 (шир. д, J=7,27 Гц, 1H), 7,88 (шир. с, 1H), 7,39 (д, J=6,54 Гц, 1H), 6,34 (т, J=7,27 Гц, 1H), 5,47 (квин, J=7,08 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,64-2,52 (м, 4H), 2,08 (шир. с, 2H), 2,00-1,92 (м,</p>

	1H), 1,85-1,72 (м, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,41-1,32 (м, 1H), 1,16 (q, J=7,99 Гц, 1H), 0,90-0,85 (м, 1H), 0,75 (шир. д, J=5,81 Гц, 3H)
189	<p>7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1R,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид трифторацетат</p>  <p>SM: 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 56) и амин 5.</p> <p>ЖХМС <math>m/z = 476,3 [M+H]^+</math>; 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 10,62 (шир. с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,46 (шир. д, J=7,27 Гц, 1H), 7,88 (шир. с, 1H), 7,39 (д, J=6,54 Гц, 1H), 6,34 (т, J=7,27 Гц, 1H), 5,47 (квин, J=7,27 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,62-2,51 (м, 5H), 2,08 (шир. с, 2H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,84-1,72 (м, 4H), 1,43 (с, 4H), 1,40-1,32 (м, 1H), 1,16 (к, J=7,75 Гц, 1H), 0,91-0,84 (м, 1H), 0,75 (шир. д, J=5,81 Гц, 4H).</p>
190	<p>7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид трифторацетат</p>  <p>SM: 7-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (получение 33) и амин 6.</p> <p>ЖХМС <math>m/z = 475,3 [M+H]^+</math>; 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 10,64 (шир. с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,47 (шир. д, J=7,27 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,39 (шир. д, J=7,27 Гц, 1H), 7,11 (шир. с, 1H), 6,34 (т, J=7,27 Гц, 1H), 5,24-5,14 (м, 1H), 3,93 (с, 2H), 2,64-2,52 (м, 4H), 2,13 (д, J=3,63 Гц, 2H), 2,01-1,93 (м, 1H), 1,86 (д, J=4,36 Гц, 2H), 1,79 (секст, J=9,30 Гц, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,40-1,32 (м, 1H), 1,16 (к, J=7,27 Гц, 1H), 0,87 (шир. д, J=3,63 Гц, 1H), 0,74 (шир. д, J=5,81 Гц, 3H).</p>
	1,45 (с, 3H), 1,40-1,32 (м, 1H), 1,16 (к, J=7,27 Гц, 1H), 0,87 (шир. д, J=3,63 Гц, 1H), 0,74 (шир. д, J=5,81 Гц, 3H).

\* соединение очищали с помощью ОФВЭЖХ (PSR 310) в условиях гидроксида аммония 5-55% MeCN-вода.

Примеры 191 и 192. 7-Изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид и 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



[стереохимия задана произвольно]

7-Изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (получение 59А, 208,22 мг, 630,24 мкмоль) растворяли в DMF (3 мл), добавляли DIPEA (329,33 мкл, 1,89 ммоль) и HATU (252,29 мг, 661,75 мкмоль) и раствор перемешивали в течение 1 мин. Добавляли транс-рац-3-амино-1-(2-метилциклопропил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (126,47 мг, 630,24 мкмоль, получение 76) и смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью ОФВЭЖХ с использованием градиента 5-60% MeCN в воде с получением 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-(2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамиды.

Соединение дополнительно очищали с помощью хиральной СФХ: CHIRALPAK AD-H 30x250 мм, 5 мкм, способ: 40% MeOH с/ 0,1% DEA в CO<sub>2</sub> (скорость потока: 100 мл/мин, ABPR 120 бар, MBPR 40 фунт/кв. дюйм, темп. колонки 40 град. С) с получением:

Пик 1: [пример 191] 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1R,2R)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамиды (э. и. 100%), 77,8 мг. (Стереохимия задана произвольно). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) 9,34 (с, 1H), 8,55 (дд, J=1,68, 7,48 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,34 (дд, J=1,68, 7,02 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,36 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,17 (к, J=12,20 Гц, 1H), 4,04-4,00 (м, 1H), 3,98-3,94 (м, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 2H), 2,04 (с, 2H), 1,97-1,82 (м, 2H), 1,68 (д, J=6,10 Гц, 6H), 1,48 (с, 3H), 1,32-1,24 (м, 5H), 1,18-1,11 (м, 1H);

Пик 2: [пример 192] 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(1-((1S,2S)-2-метилциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамиды (э. и. 100%), 72,6 мг. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) 9,30 (с, 1H), 8,55 (дд, J=1,60, 7,40 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,33 (дд, J=1,53, 7,02 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,36 (т, J=7,25 Гц, 1H), 5,14 (тд, J=5,99, 12,13 Гц, 1H), 4,03 (дд, J=3,20, 6,56 Гц, 1H), 3,96 (д, J=6,71 Гц, 1H), 3,13 (шир. т, J=7,10 Гц, 1H), 2,23-2,10 (м, 2H), 2,03 (с, 2H), 1,97-1,81 (м, 2H), 1,67 (д, J=6,10 Гц, 6H), 1,48 (с, 3H), 1,32-1,24 (м, 6H), 1,17-1,10 (м, 1H), 0,99-0,91 (м, 1H).

#### Анализы

Соединения по данному изобретению оценивали на их способность ингибировать активность IRAK4. Ингибирующие свойства описанных в данном документе соединений по настоящему изобретению могут быть подтверждены тестированием в любом из следующих анализов.

##### 1. Биохимический анализ

2-Часовой биохимический анализ 1 мМ АТФ использует формат MesoScale Detection (MSD). Киназная реакция была основана на фосфорилировании IRAK4 меченного биотином пептида (последовательность петли активации IRAK1 360-389).

Киназную реакцию в 30 мкл проводили в лунках 384-луночного полипропиленового аналитического планшета с 0,1 нМ IRAK4, 1,6 мкм биотинилированного пептидного субстрата и 1 мМ АТФ в 50 мМ Hepes, pH 7,5, 60 мМ NaCl, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,25 мМ MnCl<sub>2</sub>, 2 мМ DTT, 0,01% БСА, 0,01% БСА и 1% ДМСО (из маточных растворов соединения в ДМСО), в течение 2 ч при комнатной температуре. Активность гасили 11 мкл 70 мМ EDTA, pH 8.

Чтобы обнаружить фосфорилированный биотинилированный пептидный субстрат, 30 мкл реакционной смеси добавляли в эквивалентные лунки 384-луночного планшета MesoScale, покрытого стрептавидином (Meso Scale Discovery #L21SA-1). После 1 ч инкубации планшета в течение 1 ч при комнатной температуре при осторожном перемешивании лунки планшета промывали 3 раза 50 мМ Трис, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 0,02% Tween-20.

Затем в каждую лунку добавляли объем 25 мкл 1:500 поликлональных кроличьих антител против Р-треонина плюс 1:500 козьих антител против кроличьих сульфо-меток (Meso Scale Discovery R32AB-1) в 50 мМ Трис, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 0,02% Tween-20 плюс 2% БСА. После 1 ч инкубации планшета в течение 1 ч при комнатной температуре при осторожном перемешивании лунки планшета промывали 3 раза 50 мМ Трис, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 0,02% Tween-20. Объем 40 мкл 2-кратного буфера считывания MSD (Meso Scale Discovery R92TC-1) добавляли в каждую лунку, и планшет немедленно считывали в считывающем устройстве для планшетов MSD (Meso Scale Discovery).

##### 2. Процедура анализа MDR1-MDCK

При анализе использовали человеческие MDR1-трансфицированные MDCK-клетки (линия клеток NIH с приобретенной лицензией у Absorption Systems).

Соединения тестировали при концентрации 1 мкМ, приготовленной в транспортном буфере (сба-

лансированный солевой раствор Хэнка с HEPES)

Клетки MDR1-MDC6 культивировали в течение 7 дней в 96-луночных планшетах для вставки трансвеллов (Coring). Планшеты для вставки промывали перед анализом и измеряли TEER (трансэпителиальное электрическое сопротивление).

В эти планшеты загружали 85 мкл раствора тестируемого соединения для переноса А-В и 260 мкл для переноса В-А в соответствующий отдел донора. Объем приемного буфера (буфер переноса с добавлением 1% БСА) в соответствующем приемном отделе составлял 250 и 75 мкл.

10 мкл образцов отбирали из отдела донора (момент времени T=0).

Аналитические планшеты инкубировали в течение 120 мин.

Через 120 мин (момент времени T=120) брали образцы из соответствующего отдела донора (10 мкл) и приемного отдела (50 мкл).

После добавления 40 мкл буфера переноса с БСА к донорским образцам раствор "для осаждения" (ацетонитрил с внутренним стандартом, 110 мкл) добавляли ко всем образцам.

После центрифугирования 50 мкл надосадочной жидкости переносили в отдельный планшет и смешивали с 50 мкл воды.

Образцы анализировали с использованием ЖХ-МС/МС в сочетании с системой впрыска с высокой пропускной способностью.

Отношения площади анализируемого вещества/внутреннего стандарта использовали для оценки кажущейся проницаемости ( $P_{app}$ ), коэффициента эффлюкса и восстановления массы на основе уравнения, приведенного ниже.

$$P_{app} = (dC_r/dt) \times V_r / (A \times C_E)$$

$$\text{Массовый баланс} = 100 \times ((V_r \times C_r^{\text{конечн.}}) + (V_d \times C_d^{\text{конечн.}})) / (V_d \times C_E),$$

где

$dC_r/dt$  представляет собой совокупную концентрацию в приемном отделе в зависимости от времени в мкМ с<sup>-1</sup>;

$V_r$  представляет собой объем приемного отдела в см<sup>3</sup>;

$V_d$  представляет собой объем отдела донора в см<sup>3</sup>;

A представляет собой площадь вставки (0,143 см<sup>2</sup> для 96-луночной вставки);

$C_E$  представляет собой расчетную экспериментальную концентрацию (время = 0) дозирочного раствора;

$C_r^{\text{конечн.}}$  представляет собой концентрацию приемника в конце инкубационного периода

$C_d^{\text{конечн.}}$  представляет собой концентрацию донора в конце инкубационного периода.

### 3. Анализ растворимости

Получение и подготовка образцов:

Образцы получали в виде исходных растворов 10 мМ ДМСО для анализа растворимости методом хемилюминесцентного определения азота (CLND).

Замораживание на сухом льду в 96-луночных планшетах.

Перед установкой размораживание, центрифугирование и обработка ультразвуком на водяной бане для облегчения растворения.

Получение буфера:

Калий-фосфатный буфер, pH 6,8;

0,2 М фосфат калия, одноосновный раствор, готовили путем растворения 27,22 г/л одноосновного фосфата калия в воде 62,5 мл 0,2 М раствора одноосновного фосфата калия переносили в мерную колбу объемом 250 мл;

28 мл 0,2 н NaOH добавляли в мерную колбу объемом 250 мл;

Добавляли воду для доведения до объема;

Измеряли конечное значение pH;

Подготовка к кинетическому анализу растворимости:

Разбавляли 10 мМ исходного раствора ДМСО в 50 раз в буфере (2% ДМСО) в 1 лунке фильтровального планшета для растворимости Миллипор;

Поликарбонатная мембрана фильтра 0,45 мкм;

Запечатывали фильтровальный планшет с помощью герметизирующей пленки;

Инкубировали на ротационном шейкере;

24 ч при температуре окружающей среды;

После инкубирования удаляли уплотнитель и вакуумный фильтр, собирая фильтрат;

Герметично запечатывали планшет с фильтрами для анализа.

Кинетический анализ растворимости:

Вводили фильтраты в азотный детектор для количественного определения на автоматизированной рабочей станции обнаружения (ADW) компании Analiza.

Результаты растворимости представлены в мкг/мл.

#### 4. Анализ Крui

Общий протокол исследования для РК исследований *in vivo* (не-GLP) *In vivo*

Для оценки коэффициента распределения мозг-плазма (Кр) дозирующий раствор вводили животным внутривенно при постоянной скорости потока в течение 4-24 ч. Образцы крови собирали серийно во время инфузии, а образцы спинномозговой жидкости и головного мозга собирали в конце инфузии.

Для характеристики РК свойств дозирующий раствор вводили животным через желудочный зонд или парентерально. Образцы крови собирали после введения. Другие биологические образцы, включая ткани, желчь, мочу и фекалии, могут быть собраны во время или в конце исследования, если это необходимо.

Все эксперименты на животных проводили в соответствии со внутренне одобренными протоколами животных.

#### Биоанализ

Образцы тканей обычно гомогенизировали в фосфатно-солевом буфере (PBS) с использованием Bead Ruptor.

Образцы ЦСЖ обычно разбавляли 8% BSA в PBS для предотвращения неспецифического связывания. В качестве суррогатной матрицы использовали искусственную ЦСЖ (иЦСЖ).

При необходимости дозированные растворы добавляли в плазму для анализа.

Калибровочные кривые получали путем внесения анализируемого(ых) вещества(веществ) в холостые матрицы, которые обрабатывали вместе с образцами плазмы, гомогената ткани и/или образцов ЦСЖ путем осаждения белка с использованием подходящего органического растворителя (например, ацетонитрила и метанола), содержащего общие аналоги внутренних стандартов (например, верапамил, хризин и глибурид). Сопоставление матриц использовали при анализе нескольких матриц в одном прогоне. Образцы выше верхнего предела количественного определения (ULOQ) необходимо было развести до диапазона калибровки с использованием метода разбавления до или после экстракции.

Обработанные образцы анализировали с помощью ЖХ-МС/МС с использованием подходящего способа, работающего в пределах приемлемой чувствительности, селективности, точности и правильности. Чтобы аналитический цикл был принят, более 75% калибровочных стандартов на кривых двойной калибровки должны быть в пределах 20% от номинальных концентраций.

При необходимости могут использоваться биоаналитические способы для конкретных соединений или исследований, которые отклоняются от типичной процедуры, что будет задокументировано в протоколе конкретного исследования, включенном в загрузку данных. РК

Концентрации в плазме анализировали с помощью некомпартментного анализа (NCA) с использованием подгонки "Linear up log down" для получения основных фармакокинетических параметров, которые включают без ограничения объем распределения (Vd), максимальную концентрацию (C<sub>max</sub>), время достижения максимальной концентрации (T<sub>max</sub>), площадь под кривой (AUC), период полувыведения (t<sub>1/2</sub>), клиренс (CL) и биодоступность (F). РК-параметры нормализовали к скорректированной дозе при проведении анализа дозируемого раствора.

Концентрации в мозге сравнивали с концентрациями в плазме в соответствующий момент времени для расчета коэффициента распределения (Кр).

Коэффициент распределения несвязанного лекарственного средства (Крui), определяемый как отношение распределения несвязанного лекарственного средства через гематоэнцефалический барьер, рассчитывали с использованием следующего уравнения:

$$Крui = \frac{C_b \times F_{ub}}{C_p \times F_{up}}$$

C<sub>b</sub> - измеренная общая концентрация лекарственного вещества в мозге;

F<sub>ub</sub> - несвязанная фракция лекарственного средства в мозге;

C<sub>p</sub> - измеренная общая концентрация лекарственного вещества в плазме;

F<sub>up</sub> - несвязанная фракция лекарственного средства в плазме.

При необходимости может использоваться РК-анализ для конкретных соединений или исследований, который отклоняется от типичной процедуры, что будет задокументировано в протоколе конкретного исследования, включенном в загрузку данных.

#### Определение несвязанной фракции (F<sub>u</sub>)

Несвязанную фракцию тестируемого соединения определяли на основании протоколов, описанных ниже. Схема буферных растворов плазмы и PBS, включая объемы на RED устройствах и аликвоты на разбивочных пластинах показана на фиг. 1.

1) Разбавляли исходный 10 мМ тестируемый образец до 125 мкМ путем добавления 5 мкл к общему объему 395 мкл раствора с добавлением растворителя (100% ацетонитрил) в 1 мл 96-луночного планшета (Waters 186002481 Милфорд, Массачусетс). Убедились, что соединения находятся в растворе.

2) Размораживали замороженную (крысиную, человеческую, мышиную, собачью и/или обезьянью) плазму (BIOIVT, Вестбери, Нью-Йорк) и нагревали буфер PBS на теплой (37°C) водяной бане.

Разбавляли 125 мкМ растворов испытуемого образца путем добавления 8 мкл к конечному объему

992 мкл плазмы с получением конечной концентрации 1 мкМ в 2 мл 96-луночном планшете (Costar 3961). Тщательно смешивали.

Этот раствор с добавлением плазмы показан на фиг. 1.

3) Получали охлажденный раствор "для осаждения" внутреннего стандарта в растворе растворителя.

Пипеткой отбирали 200 мкл 25 нг/мл раствора внутреннего стандарта, CPDPX (8-циклопентил-1,3-дипропилксантин, Sigma-Aldrich, C101), в растворе растворителя 1:1 ацетонитрил/метанол в 1 мл 96-луночного планшета.

Охлаждали на льду или в холодильнике при 4°C.

Этот раствор получал название планшет "для осаждения" на фиг. 1.

4) Из оставшейся добавленной плазмы отбирали 50 мкл (T=0 ч) каждого образца плазмы и помещали в планшет "для осаждения" на 200 мкл. Для подбора матрицы добавляли 50 мкл холостого буфера к "осажденному" образцу (аналогично образцам РРВ). Выдерживали оставшуюся добавленную плазму при 37°C в течение 4 ч.

5) Переносили 500 мкл подогретого буфера PBS на белую сторону устройства RED (Thermo Scientific, Rockford IL, базальная пластинка, № кат. 89811, вставка, № кат. 89810) и 300 мкл добавленной плазмы на соответствующую красную противоположную сторону устройства RED.

6) Накрывали все планшеты RED-устройств крышкой и переносили их в инкубатор при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> и встряхивали при 200 об/мин в течение 4 ч.

7) Прекращение реакции через 4 ч:

В планшете "для осаждения" на 200 мкл в пластины "для осаждения" (как указано выше) добавляли 50 мкл образца (образца плазмы или буфера) и 50 мкл с противоположной стороны холостой матрицы (добавляли холостой буфер к образцам плазмы и холостую плазму к образцам буфера). Тщательно смешивали планшет "для осаждения".

Из оставшейся добавленной плазмы отбирали 50 мкл (T=4 ч) каждого образца плазмы и помещали в планшет "для осаждения". Для подбора матрицы добавляли 50 мкл холостого буфера к "осажденному" образцу (аналогично образцам для связывания белков).

Центрифугировали планшет "для осаждения" при 3900 об/мин в течение 10 мин при 4°C (Центрифуга Эппендорф 5810R, Гамбург, Германия).

8) Получение образцов ЖХ/МС/МС

Переносили 30 мкл надосадочной жидкости из планшетов "для осаждения" в 384-луночные планшеты, содержащие 120 мкл 0,1 муравьиной кислоты в 90:10 воде:ацетонитриле, с использованием РРВ 96-384 метода микротитрования на Тесап. Вводили в ЖХ/МС.

Объемы и композицию разбавителя можно регулировать в зависимости от чувствительности прибора (ЖХ-МС/МС) и чувствительности испытуемого образца, растворимости и полярности, чтобы обеспечить надлежащий сигнал и удержание испытуемых образцов в пределах линейных ограничений прибора.

9) Стандартная кривая

Получали стандартную кривую объединенных испытуемых образцов, обработанных таким же образом, как и реакционные образцы, с использованием плазмы и буфера.

10) Обработка и анализ данных

Multiquant будет выбранным приложением, используемым для обработки данных для РРВ.

Уравнения:

Уравнение 1. Расчет свободного % (% РРВ<sub>unb</sub>)

Свободный % = (PAR со стороны буфера/PAR со стороны плазмы) × 100

PAR - отношения площади пика (PAR)

F<sub>u</sub> = свободный %/100

F<sub>u</sub> = несвязанная фракция

Уравнение 2. Конечный расчет с использованием коэффициента разбавления (D)

Такую формулу коэффициента разбавления использовали только в случае разбавления ткани или плазмы.

## Данные для примеров

Номер примера	БИОХИМИЧЕСКИЙ IRAK4 MSD IC50 (нМ)	Коэффициент эффлюкса MDR1-MDCK	Растворимость рН 6,8 (мкг/мл)	Кри,и головного мозга
1	0,2	1,7	56,0	
2	0,4	3,3	65,7	
3	0,2	2,9	36,0	0,25
4	0,2	7,1	57,4	0,26
5	0,1	6,1	32,9	0,38
6	0,1	7,9	58,0	0,27
7	0,3	5,0	79,2	0,66
8	0,3	5,4	75,9	0,49
9	0,4	9,7	70,6	0,18
10	0,8	9,4	79,3	0,22
11	0,3	13,8	62,4	0,21
12	0,3	4,3	22,3	0,33
13	0,3	3,8	20,3	
14	1,3	4,8	75,7	
15	0,4	8,1	78,6	0,41
16	0,3	2,8	5,2	
17	0,5	3,9	8,5	
18	0,2	8,5	61,0	0,70
19	0,5	6,0	47,0	0,49
20	0,7	2,8	68,1	
21	0,9	3,2	61,3	
22	0,3	4,3	69,0	
23	0,5	2,8	61,9	
24	2,6	6,2	52,3	

25	0,3	3,2	66,7	0,36
26	0,7	4,1	65,3	
27	0,6	4,0	65,7	0,42
28	0,2	18,2	62,6	
29	0,6	13,6	60,2	
30	0,2	11,1	46,5	
31	0,3	2,7	24,2	
32	0,5	5,4	72,4	
33	1,4	8,4	10,1	0,45
34	1,0	11,1	39,2	
35	0,3	11,8	77,0	0,56
36	1,7	6,4	20,8	
37	3,1	10,2	64,4	
38	0,3	7,0		
39	0,2	6,8	68,9	
40	0,4	7,5	70,2	
41	0,6	9,1		
42	0,3	10,8	72,5	
43	1,3	10,3		
44	0,6	2,8		
45	0,2	5,5	6,8	
46	0,2	5,0	9,0	1,81
47	0,2	5,1	9,0	
48	0,8	3,2	63,2	
49	0,4	3,6	56,1	0,66
50	0,5	2,9		0,66
51	1,8	3,1		

## 047455

52	0,3	15,9		
53	1,1	7,6		
54	0,5	18,1	28,3	0,44
55	1,1	4,7		
56	0,6	4,1	67,5	
57	23,0	7,9		
58	0,4	9,0	72,1	
59	9,0	9,4		
60	0,2	9,0	55,5	
61	2,0	2,8	65,8	0,45
62	0,4	3,6	58,2	
63	0,8	5,5	67,1	0,48
64	0,5	5,0	49,6	
65	1,5	6,6	61,2	
66	0,3	7,2	74,1	0,86
67	1,3	2,8	48,8	0,96
68	4,3	2,2	53,6	
69	0,3	4,7	6,1	
70	1,2	3,9	9,9	
71	1,5	2,1	8,9	
72	4,2	1,7	1,5	
73	14,0	1,0		
74	1,2	1,0	47,5	
75	1,6	1,4	40,4	
76	1,6	3,6	50,9	
77	0,3	2,7	7,2	0,61
78	11,0	2,1		

## 047455

79	0,7	2,9	45,7	0,89
80	0,3	4,9	9,5	0,90
81	1,3	6,4		
82	0,5	6,9	64,0	
83	0,6	5,6	65,1	
84	0,6	7,4	37,7	0,67
85	0,6	7,7	44,5	
86	0,8	0,9	44,9	
87	0,6	23,2	48,4	
88	22,0	24,4	20,7	
89	0,2	20,0	23,9	
90	0,3	28,3	74,8	
91	0,8	5,1		
92	61,0			
93	0,6	4,9	62,8	
94	0,3	15,7	65,2	
95	1,2	3,1	35,3	
96	0,2	10,4	75,7	
97	0,3	12,6	59,5	
98	0,7	2,1	89,7	
99	0,4		62,0	
100	0,6	12,6	27,6	
101	0,4	9,6		
102	0,3	10,8	69,3	
103	0,4	12,8	58,8	
104	1,7	4,3	74,5	
105	0,7	15,8	38,7	

## 047455

106	0,5	12,8	44,4	
107	0,3	3,0		
108	0,1	4,0		0,52
109	0,5	7,1	50,2	0,25
110	0,5	7,0		
111	0,2	12,4	71,2	
112	0,3	9,0	73,3	0,51
113	12,6	8,7	59,5	
114	0,3	10,4	68,6	
115	0,9	4,0	20,9	
116	0,6	5,3	55,6	
117	0,7	3,9	23,1	
118	0,9	5,1	56,2	
119	0,7	4,2	79,0	0,73
120	0,7		76,7	
121	1,1		33,9	
122	0,5		48,8	
123	1,0		73,0	
124	45,5			
125	0,5		39,9	
126	66,5	4,4		
127	0,7	3,4	32,6	
128	0,3	20,8	72,5	
129	3,4	31,1		
130	0,2	26,1	63,6	0,08
131	11,4	29,6		
132	0,2	28,0	70,5	0,14

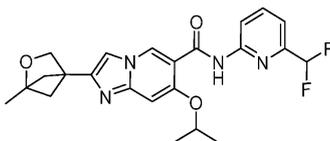
## 047455

133	21,4	4,3		
134	0,5	4,4	38,6	
135	4,2	5,3		
136	4,0	5,2	50,4	0,40
137	1,4	4,8		
138	6,3	3,8		
139	0,5	3,0	38,4	
140	1,1			
141	0,4		43,2	
142	1,2		37,0	
143	6,1			
144	0,8		34,4	
145	1,7	3,6		
146	0,9	1,7	29,7	
147	15,9	1,5		
148	1,2	2,6		
149	0,4	2,8	34,5	1,34
150	2,7	1,0		
151	1,1	1,2		
152	0,8	1,4	24,9	
153	1,7	1,5		
154	1,0	5,0	37,2	
155	0,9	6,2	35,8	0,36
156	0,4	2,5	62,8	
157	1,0	3,2		
158	4,4	16,0		
159	0,2	12,7	68,2	0,28

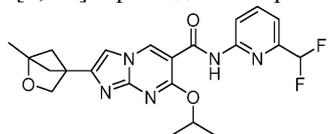
160	3,1			
161	0,1	8,6	54,6	
162	7,2	38,2		
163	0,2	34,0	66,0	
164	8,6	18,7		
165	0,1	16,9		
166	41,0	2,6		
167	0,2	2,3	19,2	
168	7,5			
169	0,3	10,4		
170	9,4			
171	0,2	9,8	47,9	
172	27,0			
173	0,2	10,9	22,6	
174	37,5			
175	0,2	8,9	43,0	
176	0,3	8,1		
177	9,2	7,9		
178	0,5	6,4		
179	4,7			
180	0,2	2,6	23,0	1,58
181	24,9	5,3		
182	0,2	3,9	31,8	
183	15,4	2,9		
184	0,2	19,2	73,4	
185	0,1	21,8	73,2	
186	0,2	10,8	64,7	0,32
187	0,2	10,9	55,1	0,19
188	0,8	4,4	49,7	
189	34,6	3,4		
190	0,9	4,1	54,2	
191	0,4	1,5	48,5	
192	0,7	1,7	60,6	

Соединения-препараты сравнения:

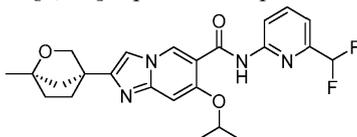
Препарат сравнения 1А: N-(6-(диформетил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



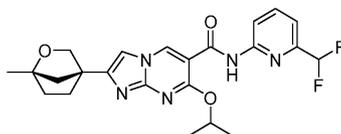
Препарат сравнения 2A: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



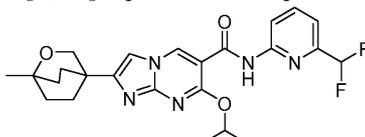
Препарат сравнения 3A: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (стереохимия задана произвольно)



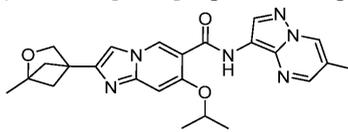
Препарат сравнения 4A: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (стереохимия задана произвольно)



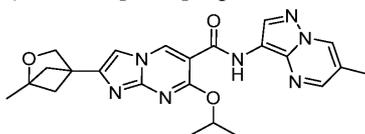
Препарат сравнения 5A: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



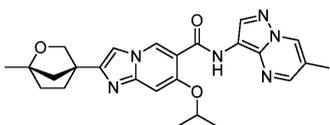
Препарат сравнения 1B: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



Препарат сравнения 2B: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



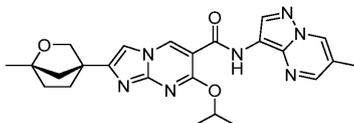
Препарат сравнения 3B: 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (стереохимия задана произвольно)



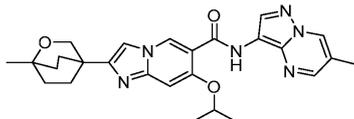
К смеси 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 59A] (33,0 мг, 100 мкмоль), 3-амино-1-циклопропилпиридин-2-оновой HCl соли (15,2 мг, 81,3 мкмоль), NATU (28,4 мг, 74,6 мкмоль) в DMF (0,8 мл) добавляли основание Хунига (47 мкл, 271 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с нормальной фазой (12 г, элюировали EtOAc 100% - EtOAc/EtOH 7/1) с получением 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид в виде беловатого порошка после лиофилизации (25 мг, выход 80%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  461,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-

$d_4$ , 500 МГц)  $\delta$  9,16 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H,  $J=1,5, 7,6$  Гц), 7,73 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H,  $J=1,8, 6,7$  Гц), 6,84 (с, 1H), 6,40 (т, 1H,  $J=7,0$  Гц), 5,07 (квин., 1H,  $J=7,0$  Гц), 4,61 (с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,4-3,5 (м, 1H), 2,6-2,8 (м, 4H), 2,13 (дд, 2H,  $J=1,5, 4,6$  Гц), 2,05 (шир., д, 1H,  $J=2,4$  Гц), 1,8-1,9 (м, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,1-1,2 (м, 2H), 0,9-1,0 (м, 2H).

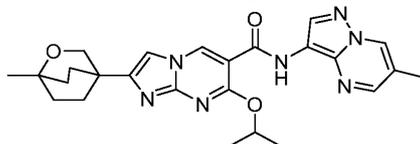
Препарат сравнения 4В: 7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (стереохимия задана произвольно)



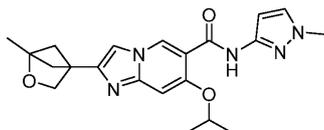
Препарат сравнения 5В: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



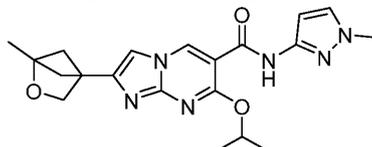
Препарат сравнения 6В: 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



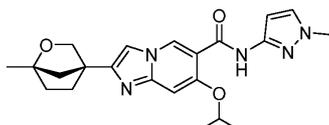
Препарат сравнения 1С: 7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



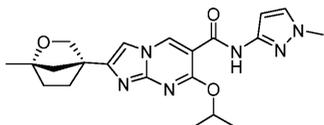
Препарат сравнения 2С: 7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



Препарат сравнения 3С: 7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



Препарат сравнения 4С: 7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (стереохимия задана произвольно)

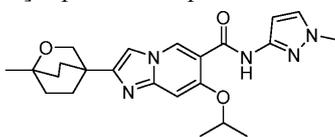


К раствору 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты [получение 64] (200 мг, 0,603 ммоль) и соединения 1-метил-1H-пиразол-3-амина (117 мг, 1,21 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли ТЗР® (2 мл, 50% мас./мас. в EtOAc). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм × 5 мкм; условие: вода (10 мм  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN; начало В: 42; окончание В: 72; время градиента (мин): 10; 100% В время удерживания (мин): 2; скорость потока (мл/мин): 25) с получением рацемического 7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-

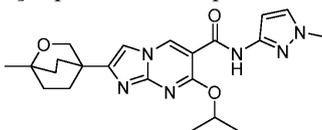
оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (100 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  411,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Рацемат отделяли с помощью СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: от 50% до 50% 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O ЕТОН; скорость потока (мл/мин): 70; темп. колонки: 40°C) с получением 7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (стереохимия задана произвольно), препарата сравнения 4С (30,1 мг, выход 30,10%, э. и. больше 99%, пик 1), в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  411,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. = 10,09 (1H, с), 9,18 (с, 1H), 7,31 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,76 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,90-5,80 (м, 1H), 4,20-4,10 (м, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,20-2,10 (м, 1H), 2,10-2,05 (м, 1H), 2,05-2,00 (м, 1H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,58 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,48 (с, 3H). Энантиомер, 7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (30 мг, выход 30,00%, э. и. 96%, пик 2) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  411,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. = 10,09 (1H, с), 9,18 (с, 1H), 7,31 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,76 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,90-5,80 (м, 1H), 4,20-4,10 (м, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,20-2,10 (м, 1H), 2,10-2,05 (м, 1H), 2,05-2,00 (м, 1H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,58 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,48 (с, 3H).

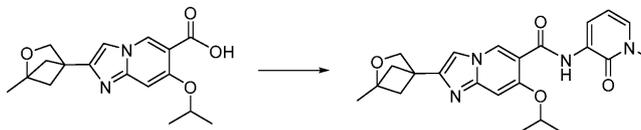
Препарат сравнения 5С: 7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



Препарат сравнения 6С: 7-изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида

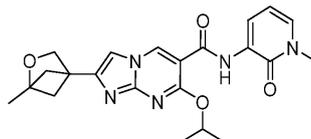


Препарат сравнения 1D: 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида

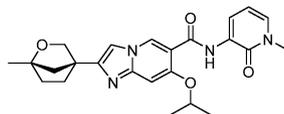


ТЗР (502 мг, 790 мкмоль, 470 мкл, чистота 50%) добавляли к 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоте [получение 4] (50 мг, 158 мкмоль) и 3-амино-1-метилпиримидин-2-ону (33 мг, 205 мкмоль, гидрохлорид) в пиридине (0,9 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM, а затем EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD 19×100 мм; подвижная фаза А: MeCN; подвижная фаза В: H<sub>2</sub>O, модификатор: 0,1% NH<sub>4</sub>OH) с получением 7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(1-метил-2-оксо-3-пиримидил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (22,9 мг, 54,2 мкмоль, выход 34%). ЖХМС (ЭИР)  $m/z$  422,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,43 (с, 3H) 1,52 (д, J=6,10 Гц, 6H) 1,77 (дд, J=4,27, 1,83 Гц, 2H) 2,01 (шир. д, J=3,05 Гц, 2H) 3,57 (с, 3H) 3,89 (с, 2H) 5,00-5,12 (м, 1H) 6,28 - 6,40 (м, 1H) 7,21 (с, 1H) 7,48 (дд, J=6,71, 1,83 Гц, 1H) 7,86 (шир. с, 1H) 8,47 (дд, J=7,94, 1,83 Гц, 1H) 9,22 (с, 1H) 10,76 (с, 1H).

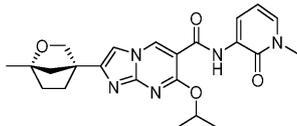
Препарат сравнения 2D: 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



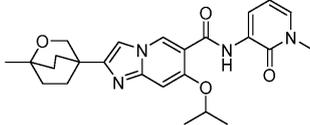
Препарат сравнения 3D: 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (стереохимия задана произвольно)



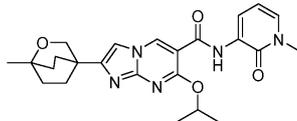
Препарат сравнения 4D: 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



Препарат сравнения 5D: 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид



Препарат сравнения 6D: 7-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид

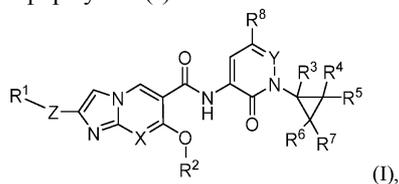


Данные для препаратов сравнений:

Номер препарата сравнения	БИОХИМИЧЕСКИЙ IRAK4 MSD IC50 (нМ)	Коэффициент эффлюкса MDR1-MDCK	Растворимость рН 6,8 (мкг/мл)	Кри.ц головного мозга
1A	0,2	0,9	2,1	0,4
2A	0,2	1,1	2,4	0,4
1C	4,8	6,4	57,8	0,5
2C	5,0	7,4	54,5	0,3
2B	0,8	5,8	4,3	0,3
1B	0,2	4,3	0,3	0,3
3A	0,1	0,7	0,8	
4A	0,2	0,7	2,0	0,4
3C	2,3	6,3	28,5	0,3
6C	0,9	1,8	48,5	0,2
6B	0,2	1,5	7,2	0,0
5A	0,1	1,0	1,5	
5C	1,7	2,2	39,6	0,4
5B	1,8	1,4	5,2	
5D	0,2	2,0	45,6	0,6
2D	1,7	5,7	65,3	
3D	0,6	3,1	49,3	1,1
4B	0,2	2,3	2,0	
4C	2,5	4,6	51,3	
4D	0,5	5,6	58,8	0,2
6D	0,5	3,0	11,2	0,4
3B	0,1	2,0	0,7	
1D	0,6	8,0	63,2	0,9

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I)

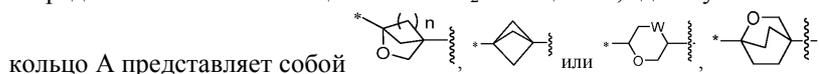


или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой CH, CF или N;

Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой кольцо A или -CH<sub>2</sub>-кольцо A-\*, где -\* указывает на точку соединения с R<sup>1</sup>;



где n равно 1 или 2; W отсутствует, представляет собой CH<sub>2</sub> или O, а —\* указывает на точку соединения с R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> представляет собой H, -CN, C<sub>1-3</sub>алкокси или C<sub>1-3</sub>алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1-3</sub>-алкокси;

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил или C<sub>1-4</sub>алкил, где C<sub>3-6</sub>циклоалкил или C<sub>1-4</sub>алкил необязательно замещен 1-3 атомами галогена; и

каждый из R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из H, галогена, CN, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>1-4</sub>алкоксиC<sub>1-4</sub>алкила, или любые два из R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из O, N и S; и

R<sup>8</sup> представляет собой H или галоген.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой:

(1) CH или

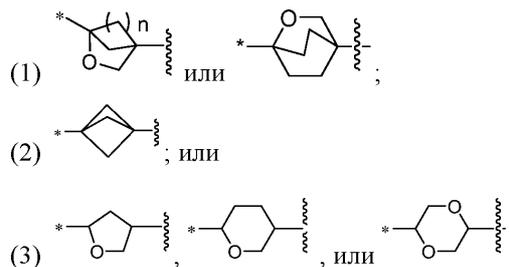
(2) N.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой:

(1) CH или

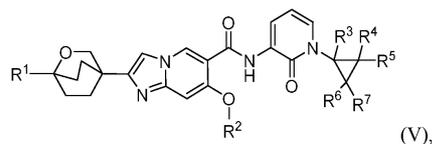
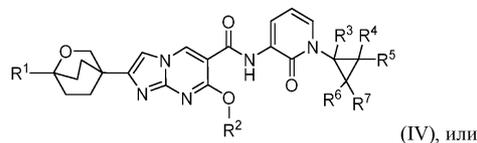
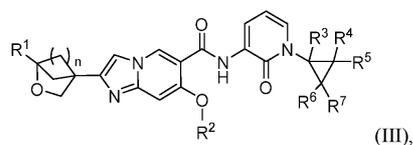
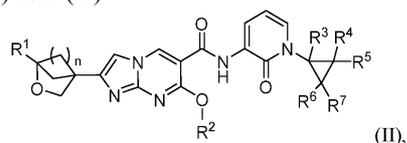
(2) N.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой кольцо A и кольцо A представляет собой



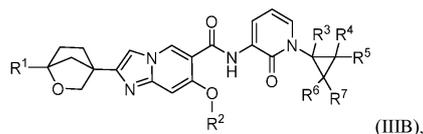
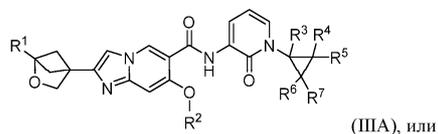
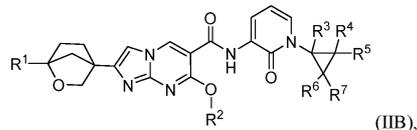
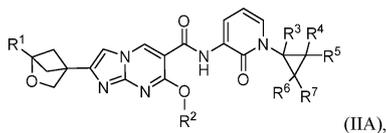
5. Соединение по п.1, причем соединение представлено:

(1) формулой (II), (III), (IV) или (V)



или его фармацевтически приемлемой солью; или

(2) формулой (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB)



или его фармацевтически приемлемой солью.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой:

- (1) H или  $C_{1-3}$ алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена или  $C_1$ - $C_3$ алкокси;
- (2)  $C_{1-3}$ алкил;
- (3)  $C_{1-3}$ алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена;
- (4) H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-OCH_3$  или  $-CN$ ;
- (5)  $-CH_3$ ;
- (6)  $-CH_3$  или  $-CH_2F$ .

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой:

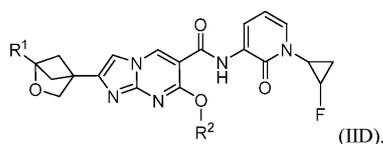
- (1)  $C_{3-4}$ алкил или  $C_{3-4}$ циклоалкил, где  $C_{3-4}$ алкил необязательно замещен 1-3 атомами фтора;
- (2)  $C_{3-4}$ алкил;
- (3)  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2F$ ,  $-CH(CH_3)CHF_2$ , циклопропил или циклобутил;
- (4)  $-CH(CH_3)_2$  или
- (5)  $-CH(CH_3)_2$  или  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ .

8. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

- (1)  $R^1$  представляет собой H или  $C_{1-3}$ алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена или  $C_1$ - $C_3$ алкокси и  $R^2$  представляет собой  $C_{3-4}$ алкил или
- (2)  $R^1$  представляет собой H или  $C_{1-3}$ алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена; и  $R^2$  представляет собой  $C_{3-4}$ алкил.

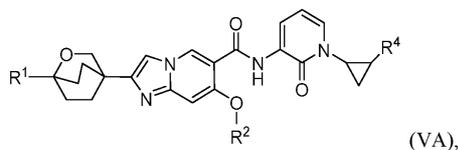
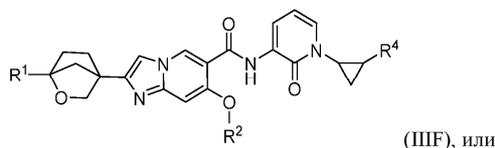
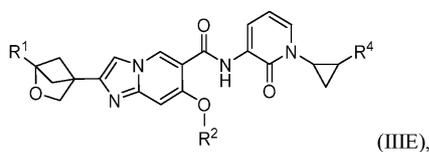
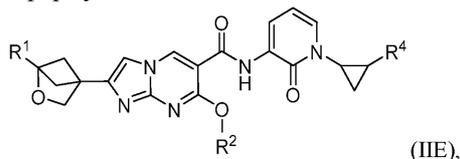
9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

- (1) каждый из  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из H, галогена и  $C_{1-3}$ алкила;
  - (2) каждый из  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из H, галогена,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила и  $C_{1-3}$ алкокси или любые два из  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  $C_{3-6}$ циклоалкил;
  - (3) каждый из  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из H, F и  $-CH_3$ ;
  - (4) каждый из  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из H, F,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CHF_2$  и  $-OCH_3$ , или любые два из  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил;
  - (5) все из  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой H или
  - (6) все из  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой H и где  $R^4$  представляет собой F или  $-CH_3$ .
10. Соединение по п.1, причем соединение:
- (1) представлено следующей формулой



или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил и  $R^2$  представляет собой  $C_{3-4}$ -алкил; или

(2) представлено следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена;  $R^2$  представляет собой  $C_{3-4}$ -алкил и  $R^4$  представляет собой H, галоген или  $C_{1-3}$ -алкил.

11. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-CH_3$  или  $-CH_2F$ ;  $R^2$  представляет собой  $-CH(CH_3)_2$  или  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$  и  $R^4$  представляет собой H, F или  $-CH_3$ .

12. Соединение по п.10 или 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где если  $R^4$  не представляет собой H,  $R^4$  и группа пиридона находятся в цис-ориентации.

13. Соединение по п.1, причем указанное соединение выбрано из следующих:

7-циклобутокси-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-этил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1S,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-((1R,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4R)-1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1R,4S)-1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-(фторметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-













из офтальмологического заболевания, увеита, ревматоидного артрита, псориазического артрита, остеоартрита, волчанки, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, нейропсихиатрической волчанки, анкилозирующего спондилита, остеопороза, системного склероза, рассеянного склероза, оптикомиелита, псориаза, сахарного диабета I типа, сахарного диабета II типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, гипериммуноглобулинемии D, синдрома периодической лихорадки, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Шницлера, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла у взрослых, подагры, псевдоподагры, синдрома SA-RHO, болезни Кастлемана, сепсиса, инсульта, атеросклероза, глютеновой болезни, дефицита антагониста рецептора IL-1, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и рака.

17. Способ по п.16, в котором рак выбран из группы, состоящей из лимфомы, лейкоза и миелодиспластического синдрома.

18. Способ по п.17, в котором лейкоз представляет собой острый миелогенный лейкоз (AML) или хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), а лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию/лимфоплазмоцитарную лимфому (WM/LPL) или лимфомы DLBC.

19. Способ по п.15, в котором IRAK4-опосредованное заболевание выбрано из группы, состоящей из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний и/или нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, видов аллергии, астмы, гормонозависимых заболеваний, ишемического инсульта, церебральной ишемии, гипоксии, черепно-мозговой травмы, хронической травматической энцефалопатии, эпилепсии, болезни Паркинсона и бокового амиотрофического склероза.

