

Даний винахід відноситься до піримідинових похідних, або їх фармацевтично прийнятних солей, або складних ефірів, здатних зазнавати гідролізу *in vivo*, які мають інгібіторну активність по відношенню до клітинного циклу і є корисними внаслідок їх антипроліферативної активності (такої, як протиракова) і, отже, можуть застосовуватися у способах лікування людини або тварин. Винахід також відноситься до способів промислового одержання згаданих піримідинових похідних, до фармацевтичних композицій, які містять їх, і до їх застосування у виробництві лікарських препаратів, застосування яких засноване на одержанні антипроліферативного ефекту у теплокровної тварини, такої, як людина.

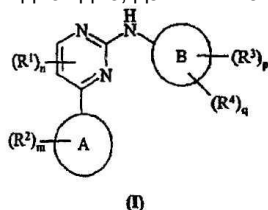
Сімейство внутрішньоклітинних білків, які називають циклінами, грає центральну роль у клітинному циклі. Синтез та деградація циклінів суворо регулюється таким чином, що рівень їх експресії коливається у процесі клітинного циклу. Цикліни зв'язуються з циклін-залежними серин/треоніновими кіназами (CDKs), і таке зв'язування є необхідним для вияву активності CDK (такої як CDK1, CDK2, CDK4 і/або CDK6) у клітині. Хоча точні подробиці того, як кожний з даних факторів об'єднується для регуляції активності CDK, не цілком зрозумілі, рівновага між двома з них визначає, чи дійсно клітина буде розвиватися у процесі клітинного циклу.

Останнім часом внаслідок зближення досліджень онкогена та гена супресії пухлин було встановлено, що регуляція вступу у клітинний цикл є ключовою контрольною точкою мутагенезу у пухлинах. Більше того виявилося, що CDKs знаходяться внизу ряду онкогенних сигнальних шляхів. Порушення регуляції активності CDK внаслідок підвищуючої регуляції (upregulation) циклінів і/або видалення ендogenous інгібіторів є важливою зв'язуючою ланкою між мітогенними сигнальними шляхами та проліферацією пухлинних клітин.

Відповідно, було встановлено, що інгібітор кіназ клітинного циклу, який особливо відноситься до інгібіторів CDK2, CDK4 і/або CDK6 (діючих у S-фазі, G1-S та G1-S фазі, відповідно), повинен мати цінність як селективний інгібітор клітинної проліферації, такої як зростання ракових клітин ссавців.

Даний винахід заснований на відкритті, що деякі піримідинові сполуки несподівано інгібують дію кіназ клітинного циклу, демонструючи селективність у відношенні CDK2, CDK4 та CDK6, і, отже, мають антипроліферативні властивості. Очікується, що такі властивості повинні мати цінність при лікуванні хворобливих станів, пов'язаних з аберантними клітинними циклами та клітинною проліферацією, таких як ракові захворювання (тверді пухлини та лейкемія), фібропроліферативні та диференційні порушення, псоріаз, ревматоїдний артрит, саркома Капоши, гемангіома, гостра та хронічна нефропатія, атерома, атеросклероз, артеріальний повторний стеноз, аутоімунні захворювання, гостре та хронічне запалення, кісткові захворювання та очні захворювання з проліферацією судин клітковини.

Відповідно, даний винахід відноситься до сполуки формули (I):



де:

цикл А являє собою імідазо[1,2а]пірид-3-іл або піразол[2,3а]пірид-3-іл;

R² приєднаний до циклічного атома вуглецю та вибраний з галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметилу, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алканойлу, C₁₋₆алканойлокси, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₆алкіл)₂аміно, C₁₋₆алканойламіно, N-(C₁₋₆алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₆алкіл)₂карбамоїлу, C₁₋₆алкілS(O)_a, де а дорівнює від 0 до 2, C₁₋₆алкоксикарбонілу, N-(C₁₋₆алкіл)сульфамойлу, N,N-(C₁₋₆алкіл)₂сульфамойлу, фенілу, гетероциклічної групи, фенілітіо або (гетероциклічна група) тіо; де будь-який C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, феніл або гетероциклічна група може бути необов'язково заміщеним по атому вуглецю одним або декількома G; і де, якщо згадана гетероциклічна група містить -NH-фрагмент, то азот може бути необов'язково заміщений групою, вибраною з Q;

m дорівнює 0-5; при цьому значення R² можуть бути однаковими або різними;

R¹ означає галоген, нітро, ціано, гідрокси, трифторметил, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїл, меркапто, сульфамойл, C₁₋₃алкіл, C₂₋₃алкеніл, C₂₋₃алкініл, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алканойл, N-(C₁₋₃алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₂алкіл)₂аміно, C₁₋₃алканойламіно, N-(C₁₋₃алкіл)карбамоїл, N,N-(C₁₋₃алкіл)₂карбамоїл, C₁₋₃алкілS(O)_a, де а дорівнює від 0 до 2, N-(C₁₋₃алкіл)сульфамойл або N,N-(C₁₋₃алкіл)₂сульфамойл; де будь-який C₁₋₂алкіл, C₁₋₃алкіл, C₂₋₃алкеніл або C₂₋₃алкініл може бути необов'язково заміщений по атому вуглецю одним або декількома J;

n дорівнює від 0 до 2, при цьому значення R¹ можуть бути однаковими або різними;

Цикл В являє собою феніл або феніл, конденсований з C₅₋₇Циклоалкілним циклом;

R³ означає галоген, нітро, ціано, гідрокси, аміно, карбокси, карбамоїл, меркапто, сульфамойл, C₂₋₆алкеніл або C₂₋₆алкініл;

p дорівнює 0-4; при цьому значення R³ можуть бути однаковими або різними;

R⁴ означає групу А-Е; де

А вибраний з C₁₋₆алкілу, фенілу, гетероциклічної групи, C₃₋₈циклоалкілу, феніл C₁₋₆алкілу, (гетероциклічна група) C₁₋₆алкілу або C₃₋₈Циклоалкіл C₁₋₆Циклоалкілу; причому C₁₋₆алкіл, феніл, гетероциклічна група, C₃₋₈Циклоалкіл, феніл C₁₋₆алкіл, (гетероциклічна група) C₁₋₆алкіл або C₃₋₈Циклоалкіл C₁₋₆Циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені по атому вуглецю одним або декількома D; і де, якщо згадана гетероциклічна група містить -NH-фрагмент, то азот може бути необов'язково заміщений групою, вибраною з R;

Е означає прямий зв'язок або -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)-, -S(O)_r-, -SO₂N(R^a)- або -N(R^a)SO₂-; де R^a означає водень або C₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома D, а g дорівнює 0-2;

D незалежно вибраний з оксо, галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметилу, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алканоїлу, C₁₋₆алканойлокси, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₆алкіл)2аміно, C₁₋₆алканоїламіно, N,N(C₁₋₆алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₆алкіл)2карбамоїлу, C₁₋₆алкілS(O)_a, де a дорівнює від 0 до 2, C₁₋₆алкоксикарбонілу, C₁₋₆алкоксикарбоніламіно, бензилоксикарбоніламіно, N,N(C₁₋₆алкіл)сульфамойлу та N,N-(C₁₋₆алкіл)2сульфамойлу; де будь-який C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл або феніл може бути необов'язково заміщений по атому вуглецю одним або декількома K;

q дорівнює 0-2; при цьому значення R⁴ можуть бути однаковими або різними; i де p+q≤5;

G, J та K незалежно вибрані з галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, трифторметилу, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, метилу, етилу, метокси, етокси, ацетилу, ацетокси, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, N-метил-N-етиламіно, ацетиламіно, N-метилкарбамоїлу, N-етилкарбамоїлу, N,N-диметилкарбамоїлу, N,N-діетилкарбамоїлу, N-метил-N-етилкарбамоїлу, метилтіо, етилтіо, метилсульфінілу, етилсульфінілу, мезилу, етилсульфонілу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, N-метилсульфамойлу, N-етилсульфамойлу, N,N-диметилсульфамойлу, N,N-діетилсульфамойлу або N-метил-N-етилсульфамойлу; та

Q та R незалежно вибрані з C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алканоїлу, C₁₋₄алкілсульфонілу, C₁₋₄алкоксикарбонілу, карбамоїлу, N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, бензилу, бензилоксикарбонілу, бензоїлу та фенілсульфонілу; або її фармацевтично прийнятну сіль, або складний ефір, здатний зазнавати гідролізу in vivo.

Щоб уникнути невизначеності, фраза "де будь-який C₁₋₆алкіл необов'язково заміщений", а також інші подібні фрази, також включає можливість необов'язкового заміщення по інших групах, які містять C₁₋₆алкільну групу, наприклад, таких, як C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алканоїл, C₁₋₆алканойлокси, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₆алкіл)2аміно, C₁₋₆алканоїламіно, N-(C₁₋₆алкіл)карбамоїл, N,N-(C₁₋₆алкіл)2карбамоїл, C₁₋₆алкілS(O)_a, де a дорівнює від 0 до 2, C₁₋₆алкоксикарбоніл, C₁₋₆алкоксикарбоніламіно, N-(C₁₋₆алкіл)сульфамойл або N,N-(C₁₋₆алкіл)2сульфамойл.

У даному описі термін "алкіл" включає алкільні групи як з прямим, так і з розгалуженим ланцюгом, але вказівки на індивідуальні алкільні групи, такі як "пропіл", відносяться тільки до варіантів з прямим ланцюгом. Наприклад, "C₁₋₆алкіл" включає C₁₋₄алкіл, C₁₋₃алкіл, C₁₋₂алкіл, пропіл, ізопропіл та трет-бутил. Однак вказівки на індивідуальні алкільні групи, такі як "пропіл", відносяться тільки до варіантів з прямим ланцюгом, а вказівки на індивідуальні алкільні групи з розгалуженим ланцюгом, такі як "ізопропіл", відносяться тільки до варіантів з розгалуженим ланцюгом. Подібне правило застосовується до інших радикалів, наприклад, "фенілC₁₋₆алкіл" включає фенілC₁₋₄алкіл, бензил, 1-фенілетил та 2-фенілетил. Термін "галоген" відноситься до фтору, хлору, бромі та йоду.

Якщо необов'язкові замісники вибрані з "однієї або декількох" груп, потрібно розуміти, що дане визначення включає всі замісники, вибрані з однієї з описаних груп, або замісники, вибрані з двох або більше описаних груп.

"Гетероциклічна група" являє собою насичену, частково насичену або ненасичену, моно- або біциклічну структуру, яка містить 4-12 атомів, з яких щонайменше один атом вибраний з азоту, сірки або кисню, який може бути зв'язаний, якщо не обумовлено інше, з вуглецем або азотом, де група -CH₂- може бути необов'язково замінена на -C(O)-, циклічний атом азоту може необов'язково нести C₁₋₆алкільну групу та утворювати четвертинну сполуку, або циклічний атом азоту і/або сірки необов'язково може бути окислений з утворенням N-оксиду і/або S-оксидів. Прикладами та відповідними значеннями терміну "гетероциклічна група" є морфолін, піперидил, піридил, піраніл, піроліл, ізотіазоліл, індоліл, гомоліл, тієніл, 1,3-бензодіоксоліл, тіадіазоліл, піперазиніл, тіазолідиніл, піролідиніл, тіоморфолін, піролініл, гомопіперазиніл, 3,5-діоксапіперидиніл, тетрагідропіраніл, імідазоліл, піримідил, піразиніл, піридазиніл, ізоксазоліл, N-метилпіроліл, 4-піридон, 1-ізохінолон, 2-піролідон, 4-тіазолідон, піридин-N-оксид та хінолін-N-оксид. Переважно, "гетероциклічна група" являє собою насичену, частково насичену або ненасичену, моно- або біциклічну структуру, яка містить 5 або 6 атомів, з яких щонайменше один атом вибраний з азоту, сірки або кисню, який може бути зв'язаний, якщо не обумовлено інше, з вуглецем або азотом, де група -CH₂- може бути необов'язково замінена на -C(O)-, циклічний атом азоту може необов'язково нести C₁₋₆алкільну групу та утворювати четвертинну сполуку, або циклічний атом азоту і/або сірки необов'язково може бути окислений з утворенням N-оксиду і/або S-оксидів.

Відповідним значенням для фенілу, конденсованого з C₅₋₇Циклоалкілним циклом, є інданіл або тетралін.

Прикладом "C₁₋₆алканоїлокси" є ацетокси. Приклади "C₁₋₆алкоксикарбонілу" включають C₁₋₆алкоксикарбоніл, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, n- та трет-бутоксикарбоніл. Приклади "C₁₋₆алкокси" включають C₁₋₃алкокси, метокси, етокси та пропокси. Приклади "C₁₋₆алканоїламіно" включають C₁₋₃алканоїламіно, формахід, ацетахід та пропідонаміно. Приклади "C₁₋₆алкілS(O)_a, де a дорівнює від 0 до 2", включають C₁₋₆алкілсульфоніл, C₁₋₃алкілS(O)_a, метилтіо, етилтіо, метилсульфініл, етилсульфініл, мезил та етилсульфоніл. Приклади "C₁₋₆алканоїлу" включають C₁₋₆алканоїл, C₁₋₃алканоїл, пропідоніл та ацетил. Приклади "N-C₁₋₆алкіламіно" включають N-(C₁₋₃алкіл)аміно, метиламіно та етиламіно. Приклади "N,N-(C₁₋₆алкіл)2аміно" включають N,N-(C₁₋₂алкіл)аміно, ди-N-метиламіно, ди-(N-етил)аміно та N-етил-N-метиламіно. Прикладами "C₁₋₆алкенілу" є C₁₋₃алкеніл, вініл, аліл та 1-пропеніл. Прикладами "C₁₋₆алкінілу" є C₁₋₃алкініл, етиніл, 1-пропініл та 2-пропініл. Прикладами "N-(C₁₋₆алкіл)сульфамойлу" є N-(C₁₋₃алкіл)сульфамойл, N-(метил)сульфамойл та N-(етил)сульфамойл. Прикладами "N-(C₁₋₆алкіл)2сульфамойлу" є N,N-(C₁₋₃алкіл)2сульфамойл, N,N-(диметил)сульфамойл та N-(метил)-N'-(етил)сульфамойл. Прикладами "N-(C₁₋₆алкіл)карбамоїлу" є N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїл, N-(C₁₋₃алкіл)карбамоїл, метиламінокарбоніл та етиламінокарбоніл. Прикладами "N,N-(C₁₋₆алкіл)2карбамоїлу" є N,N-(C₁₋₄алкіл)2карбамоїл, N,N-(C₁₋₂алкіл)2карбамоїл, диметиламінокарбоніл та метилетиламінокарбоніл. Прикладами "C₅₋₇Циклоалкілу" є циклопропіл та циклогексил. Приклади "(гетероциклічна група)C₁₋₆алкілу" включають піридилметил, 3-морфолінпропіл та 2-піримід-2-ілетил. Приклади "(гетероциклічна група)тіо" включають тієнілтіо та піридилтіо. Приклади "C₃₋₈Циклоалкілу" включають циклопропіл та циклогексил. Приклади "C₃₋₈ЦиклоалкілC₁₋₆Циклоалкілу" включають циклопропілметил та 2-циклогексилпропіл. При-

клади "C₁₋₆алкоксикарбоніламіно" включають метоксикарбоніламіно та трет-бутоксикарбоніламіно.

Відповідною фармацевтично прийнятною сіллю сполуки даного винаходу є, наприклад, кислотнo-адитивна сіль сполуки даного винаходу, яка є досить основною, наприклад, кислотнo-адитивна сіль, наприклад, з неорганічною або органічною кислотою, наприклад, хлористоводневою, бромистоводневою, сірчаною, фосфорною, трифтороцтовою, лимонною або малеїною кислотою. Крім того, відповідною фармацевтично прийнятною сіллю сполуки даного винаходу, яка є досить кислою, є сіль лужного металу, наприклад, натрієва або калійна сіль, сіль лужноземельного металу, наприклад, кальцієва або магнієва сіль, амонійна сіль, або сіль з органічною основою, яка дає фізіологічно прийнятний катіон, наприклад, сіль з метиламіном, диметиламіном, триметиламіном, піперидином, морфоліном або трис-(2-гідроксietил)аміном.

Сполуки формули (I) можуть бути введені у вигляді пролікової форми, яка руйнується в організмі людини або тварини з утворенням сполуки формули (I). Приклади пролікових форм включають складні ефіри сполуки формули (I), які можуть зазнавати гідролізу in vivo.

Здатним зазнавати гідролізу in vivo складним ефіром сполуки формули (I), який містить карбоксильну або гідроксильну групу, є, наприклад, фармацевтично прийнятний ефір, який гідролізується в організмі людини або тварини з утворенням вихідної кислоти або спирту. Відповідні фармацевтично прийнятні складні ефіри, які утворюються карбоксильною групою, включають C₁₋₆алкоксиметилкові ефіри, наприклад, метоксиметилковий, C₁₋₆алканоліоксिमетилкові ефіри, наприклад, півалоліоксिमетилковий, фталідилковий ефіри, C₃₋₈циклоалкоксикарбонілоксиC₁₋₆алкілові ефіри, наприклад, 1-циклогексилкарбонілоксietил; 1,3-діоксолен-2-онілметилкові ефіри, наприклад, 5-метил-1,3-діоксолен-2-онілметилковий; та C₁₋₆алкоксикарбонілоксietилкові ефіри, наприклад, 1-метоксикарбонілоксietилковий, і можуть бути утворені за будь-якою карбоксильною групою сполук даного винаходу.

Здатні зазнавати гідролізу in vivo складні ефіри сполук формули (I), які містять гідроксильну групу, включають неорганічні ефіри, такі як ефір фосфорної кислоти, і ос-ацилоксіалкілові ефіри, а також споріднені сполуки, які внаслідок гідролізу складного ефіру in vivo розпадаються з утворенням вихідної гідроксильної групи. Приклади а-ацилоксіалкілових ефірів включають ацетоксиметоксильні та 2,2-диметилпропіонілоксиметоксильні. Групи, що утворюють з гідроксильними групами складноєфірні групи, здатні до гідролізу in vivo, включають алканолі, бензолі, фенілацетил, а також заміщений бензолі та фенілацетил, алкоксикарбоніл (утворюючий алкілкарбонатні ефіри), діалкілкарбамоіл та N-(діалкіламіноетил)-N-алкілкарбамоіл (утворюючий карбамати), діалкіламіноацетил та карбоксіацетил. Приклади замісників бензолільної групи включають морфолін та піперазин, атом азоту яких зв'язаний з положенням 3 або 4 бензолільного кільця через метиленову групу.

Деякі сполуки формули (I) можуть мати хіральні центри, і/або утворюють геометричні ізомери (E- та Z-ізомери), і потрібно розуміти, що винахід охоплює всі такі оптичні та геометричні ізомери, а також діастереомери, які мають інгібіторну активність по відношенню до CDK.

Винахід відноситься до всіх таутомерних форм сполук формули (I) і до кожної з них, які мають інгібіторну активність по відношенню до CDK.

Потрібно також розуміти, що деякі сполуки формули (I) можуть існувати як у несольватованому вигляді, так і у сольватованому вигляді, наприклад, у вигляді гідратів. Потрібно розуміти, що винахід охоплює всі такі сольватовані форми, які мають інгібіторну активність по відношенню до CDK.

В іншому аспекті винаходу пропонується сполука формули (I) (зображеної вище), в якій:

Цикл А являє собою імідазо[1,2a]пірид-3-іл або піразол[2,3a]пірид-3-іл;

R² приєднаний до циклічного атома вуглецю та вибраний з галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметилу, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алканолі, C₁₋₆алканоліокси, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₆алкіл)₂аміно, C₁₋₆алканоліламіно, N-(C₁₋₆алкіл)карбамоїлу, N,N-[(C₁₋₆алкіл)₂карбамоїлу, C₁₋₆алкілS(O)_a], де а дорівнює від 0 до 2, C₁₋₆алкоксикарбонілу, N-(C₁₋₆алкіл)сульфамойлу та N,N-(C₁₋₆алкіл)₂сульфамойлу;

m дорівнює 0-5; при цьому значення R² можуть бути однаковими або різними;

R¹ означає галоген, нітро, ціано, гідрокси, трифторметил, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїл, меркапто, сульфамойл, C₂₋₃алкіл, C₂₋₃алкеніл, C₂₋₃алкініл, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алканолі, N-(C₁₋₃алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₃алкіл)аміно, C₁₋₃алканоліламіно, N-(C₁₋₃алкіл)карбамоїл, N,N-(C₁₋₂алкіл)₂карбамоїл, C₁₋₃алкілS(O)_a, де а дорівнює від 0 до 2, N-(C₁₋₃алкіл)сульфамойл або N,N-(C₁₋₃алкіл)₂сульфамойл;

n дорівнює від 0 до 2, при цьому значення R¹ можуть бути однаковими або різними; v Цикл В являє собою феніл або феніл, конденсований з C₅₋₇циклоалкілним циклом;

R означає галоген, нітро, ціано, гідрокси, аміно, карбокси, карбамоїл, меркапто, сульфамойл, C₁₋₆алкеніл або C₁₋₆алкініл;

p дорівнює 0-4; при цьому значення R³ можуть бути однаковими або різними;

R⁴ означає групу A-E; де

A необов'язково заміщений по атому вуглецю одним або декількома D та вибраний з C₁₋₆алкілу, фенілу, гетероциклічної групи, фенілC₁₋₆алкілу або (гетероциклічна група) C₁₋₆алкілу;

E означає прямий зв'язок або -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(R^a)C(O)-,

-C(O)N(R^a)-, -N(R^a)-, -S(O)-, -SO₂N(R^a)-або -N(R^a)SO_a-; де R^a означає водень або C₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома D, а g дорівнює 0-2;

D незалежно вибраний з оксо, галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметилу, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкенілу, C₁₋₆алкінілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алканолі, C₁₋₆алканоліокси, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₆алкіл)₂аміно, C₁₋₆алканоліламіно, N-(C₁₋₆алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₆алкіл)₂карбамоїлу, C₁₋₆алкілS(O)_a, де а дорівнює від 0 до 2, C₁₋₆алкоксикарбонілу, N-(C₁₋₆алкіл)сульфамойлу та N,N-(C₁₋₆алкіл)₂сульфамойлу; i

q дорівнює 0-2; при цьому значення R⁴ можуть бути однаковими або різними; i де p+q<5;

або її фармацевтично прийнятна сіль, або складний ефір, здатний зазнавати гідролізу in vivo.

Переважні значення R¹, R², R³, R⁴, n, m, p, q, циклу А та циклу В вказані нижче. Такі значення можуть за-

стосовуватися у разі відповідності будь-якому з визначень, пунктів формули винаходу або втілень, визначених в описі вище або нижче.

В одному аспекті винаходу цикл А переважно являє собою імідазо[1,2а]пірид-3-іл.

В іншому аспекті винаходу цикл А переважно являє собою піразол[2,3а]пірид-3-іл.

Переважно, R^2 приєднаний до циклічного атома вуглецю та вибраний з галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметилу, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, сульфамойлу, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкенілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алканойлу, C_{1-3} алканойлокси, N-(C_{1-3} алкіл)аміно, N,N-(C_{1-2} алкіл)аміно, C_{1-3} алканойламіно, N-(C_{1-3} алкіл)карбамоїлу, N,N-(C_{1-2} алкіл)₂карбамоїлу, C_{1-3} алкілS(O)_a, де а дорівнює від 0 до 2, >ЦСі-залкіл)сульфамойлу та N,N-(C_{1-3} алкіл)₂сульфамойлу.

Більш переважно, R приєднаний до циклічного атома вуглецю і означає C_{1-3} алкіл.

Зокрема, R^2 приєднаний до циклічного атома вуглецю і означає метил.

В іншому аспекті винаходу переважно R приєднаний до циклічного атома вуглецю та вибраний з галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметилу, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, C_{1-3} алкілу, C_{2-3} алкенілу, C_{2-3} алкінілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алканойлу, C_{1-3} алканойлокси, N-(C_{1-3} алкіл)аміно, N,N-(C_{1-3} алкіл)₂аміно, C_{1-3} алканойламіно, N-(C_{1-3} алкіл)карбамоїлу, N,N-(C_{1-3} алкіл)₂карбамоїлу, C_{1-3} алкілS(O)_a, де а дорівнює від 0 до 2, C_{1-3} алкоксикарбонілу, N-(C_{1-3} алкіл)сульфамойлу, N,N-(C_{1-3} алкіл)₂сульфамойлу, фенілу, гетероциклічної групи, фенілітію або (гетероциклічна група)тію; де будь-який C_{1-3} алкіл, C_{2-3} алкеніл, C_{1-3} алкініл, феніл або гетероциклічна група може бути необов'язково заміщеним по атому вуглецю одним або декількома G; і де, якщо згадана гетероциклічна група містить -NH-фрагмент, то азот може бути необов'язково заміщений групою, вибраною з Q;

В іншому аспекті винаходу більш переважно R^2 приєднаний до циклічного атома вуглецю та вибраний з галогену, ціано, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілS(O)_a, де а дорівнює 0, фенілу, фенілітію або (гетероциклічна група)тію; де будь-який C_{1-6} алкіл, феніл або гетероциклічна група може бути необов'язково заміщеним по атому вуглецю одним або декількома G; де G вибраний з гідрокси та диметиламіне

В іншому аспекті винаходу особливо переважно R^2 приєднаний до циклічного атома вуглецю та вибраний з бром, ціано, метилу, метокси, етилтію, 2-гідроксіетилтію, 2-диметиламіноетилтію, фенілу, фенілітію або тієн-2-ілтію.

В іншому аспекті винаходу ще більш переважно R^2 приєднаний до циклічного атома вуглецю та вибраний з бром, ціано, метилу, метокси, етилтію, 2-гідроксіетилтію або 2-диметиламіноетилтію.

В іншому аспекті винаходу особливо переважно R^2 приєднаний до циклічного атома вуглецю та вибраний з 2-гідроксіетилтію.

У наступному аспекті винаходу переважно R^2 приєднаний до циклічного атома вуглецю та вибраний з фтору, хлору, бром, ціано, метилу, метокси, етилтію, 2-гідроксіетилтію або 2-диметиламіноетилтію.

Переважно, m дорівнює 0-2; при цьому значення R^2 можуть бути однаковими або різними.

В одному аспекті винаходу переважно m дорівнює 0.

В іншому аспекті винаходу переважно m дорівнює 1.

У наступному аспекті винаходу переважно m дорівнює 2; при цьому значення R^2 можуть бути однаковими або різними.

У наступному аспекті винаходу переважно R^2 приєднаний до циклічного атома вуглецю та вибраний з фтору, хлору, бром, ціано, метилу, метокси, етилтію, 2-гідроксіетилтію або 2-диметиламіноетилтію і m дорівнює 0-2; при цьому значення R^2 можуть бути однаковими або різними.

Переважно, R^2 приєднаний до циклічного атома вуглецю та вибраний з бром, ціано, метилу, метокси, етилтію, 2-гідроксіетилтію або 2-диметиламіноетилтію і m дорівнює 0-2; при цьому значення R^2 можуть бути однаковими або різними.

Переважно, цикл А та (R^2)_m разом утворюють імідазо[1,2а]пірид-3-іл, піразол [2,3а]пірид-3-іл, 2-метилімідазо [1,2а] пірид-3 -іл, 2-метилпіразол [2,3 а]пірид-3 -іл або 2,5-диметилімідазо[1,2а]пірид-3-іл.

В іншому аспекті винаходу переважно цикл А та (R^2)_m разом утворюють імідазо[1,2а]пірид-3-іл,

піразол[2,3а]пірид-3-іл, 2-метилімідазо[1,2а]пірид-3-іл,

2-метилпіразол[2,3а]пірид-3-іл,

2,5-диметилімідазо[1,2а]пірид-3-іл,

6-фенілімідазо[1,2а]пірид-3-іл,

2-метил-6-метоксіімідазо[1,2а]пірид-3-іл,

5-бромімідазо[1,2а]пірид-3-іл,

5-фенілітіюімідазо[1,2а]пірид-3-іл,

5-етилтіюімідазо[1,2а]пірид-3-іл,

5-(2-гідроксіетилтію)імідазо[1,2а]пірид-3-іл,

5 -тієн-2-ілтіюімідазо [1,2а]пірид-3 -іл,

5-ціаноімідазо[1,2а]пірид-3-іл або

5-(2-диметиламіноетилтію)імідазо[1,2а]пірид-3-іл.

В іншому аспекті винаходу більш переважно цикл А та (R^2)_m разом утворюють імідазо[1,2а]пірид-3-іл або 5-(2-гідроксіетилтію)імідазо[1,2а]пірид-3-іл.

Переважно, n дорівнює 0 або 1, і, якщо η дорівнює 1, переважно R приєднаний по положенню 5 піримідинового циклу.

Більш переважно, n дорівнює 0.

Переважно, R^1 означає галоген або C_{1-3} алкілS(O)_a, де а дорівнює 0; де C_{1-3} алкільна група може бути необов'язково заміщена по атому вуглецю одним або декількома J; де J означає гідрокси.

Більш переважно, R^1 означає бром або 2-гідроксіетилтію.

Особливо переважно, R^1 означає бром або 2-гідроксіетилтію та η дорівнює 0-1.

Переважно, цикл В являє собою феніл або інданіл.

Більш переважно, цикл В являє собою феніл або індан-5-іл.

Особливо переважно, цикл В являє собою феніл.
 Переважно, R являє собою галоген або сульфамойл.
 Більш переважно, R³ являє собою фтор, хлор, бром або сульфамойл.
 Особливо переважно, R³ являє собою хлор або сульфамойл.
 Ще більш переважно, R³ означає сульфамойл.
 Переважно, р дорівнює 0-2; при цьому значення R³ можуть бути однаковими або різними.
 В одному аспекті винаходу переважно р дорівнює 0.
 В іншому аспекті винаходу переважно р дорівнює 1.
 У наступному аспекті винаходу переважно р дорівнює 2; при цьому значення R³ можуть бути однаковими або різними.
 Переважно, R³ означає фтор, хлор, бром або сульфамойл; і р дорівнює 1.
 У наступному аспекті винаходу, якщо цикл В являє собою феніл і р дорівнює 1, переважно, R³ приєднаний у мета-положенні по відношенню до фрагмента -NH-формули (I).
 Переважно, R^a означає водень.
 Переважно, E означає -NHSO₂-.
 Переважно, R⁴ означає групу A-E; де
 A є необов'язково заміщеним по атому вуглецю одним або декількома D та вибраний з Смалкілу, фенілу, гетероциклічної групи або фенілСмалкілу;
 E означає прямий зв'язок або -O-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)- або -N(R^a)SO₂-; де R^a означає водень, метил або етил, а г дорівнює 0-2;
 D означає оксо, ціано, гідрокси, аміно, карбокси, карбамойл, сульфамойл, C₁₋₃алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₃алкініл, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алканойл, N-(C₁₋₃алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₃алкіл)₂аміно, C₁₋₃алканойламіно, N-(C₁₋₃алкіл) карбамойл, N,N-(C₁₋₃алкіл)₂карбамойл, C₁₋₃алкілS(O)а, де а дорівнює від 0 до 2, N-(C₁₋₃алкіл)сульфамойл або N,N-(C₁₋₃алкіл)₂сульфамойл.
 Більш переважно, R⁴ означає групу A-E; де
 A є необов'язково заміщеним по атому вуглецю одним або декількома D та вибраний з Смалкілу, фенілу, гетероциклічної групи або фенілC₁₋₄алкілу;
 E означає прямий зв'язок або -O-, -C(O)- або -S(O)-; де г дорівнює 0-2;
 D означає гідрокси або N, H-(C₁₋₂алкіл)2аміно.
 Особливо переважно, R⁴ означає метил, етил, метокси, метилтіо, мезил, ацетил, 3-1Ч,М-диметиламіно-2-гідроксипропокс, 2-ісГ,М-діетиламіноетокси, бензилокси, аніліносульфоніл, піримідин-2-іламіносульфоніл, фенокси, 3,5-діоксапіперидин-1-ілсульфоніл.
 В іншому аспекті винаходу переважно R⁴ означає групу A-E; де
 A вибраний з C₁₋₆алкілу, фенілу, гетероциклічної групи, C₃₋₈Циклоалкілу, феніл C₁₋₆алкілу, (гетероциклічна група) C₁₋₆алкілу або C₃₋₈Циклоалкіл C₁₋₆Циклоалкілу; вказані C₁₋₆алкіл, феніл, гетероциклічна група, C₃₋₈Циклоалкіл, феніл C₁₋₆алкіл, (гетероциклічна група) C₁₋₆алкіл або C₃₋₈Циклоалкіл C₁₋₆Циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені по атому вуглецю одним або декількома D; і, якщо згадана гетероциклічна група містить фрагмент -NH-, то азот може бути необов'язково заміщений групою, вибраною з R;
 E означає прямий зв'язок або -Q-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)- або -N(R^a)SO₂-; де R^a означає водень або C₁₋₆алкіл, а г дорівнює 0-2;
 D незалежно вибраний з гідрокси, аміно, C₁₋₆алкокси, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₆алкіл)аміно, C₁₋₆алкоксикарбоніламіно або бензилоксикарбоніламіно; де будь-який C₁₋₆алкіл може бути необов'язково заміщений по атому вуглецю одним або декількома K;
 K вибраний з гідрокси або діетиламіно; і
 R означає C₁₋₄алкіл.
 В іншому аспекті винаходу більш переважно R⁴ означає групу A-E; де
 A вибраний з метилу, етилу, пропілу, пентилу, фенілу, піримідилу, 3,5-діоксапіперидин-1-ілу, циклопропілу, бензилу, піролідин-1-ілетилу, піперидин-1-ілетилу, піролідин-2-іл етилу, 3-(2-оксо-піролідин-1-іл)пропілу, 3-імідазол-1-ілпропілу, 2-морфолінетилу, 3-морфолінпропілу, 2-імідазол-4-ілетилу, 2-піперазин-1-ілетилу, 3-піперазин-1-ілпропілу або циклопропілметилу; де A може бути необов'язково заміщений по атому вуглецю одним або декількома D; і де піролідин-2-іл, імідазол-4-іл або піперазин-1-іл може бути необов'язково заміщений по атому азоту групою, вибраною з R;
 E означає прямий зв'язок або -O-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)- або -N(R^a)SO₂-; де R^a означає водень або метил, а г дорівнює 0-2;
 D незалежно вибраний з гідрокси, аміно, метокси, метиламіно, етиламіно, ізопропіламіно, N,N-диметиламіно, N,N-діетиламіно, трет-бутоксикарбоніламіно або бензилоксикарбоніламіно; де будь-який з метилу, етилу, ізопропілу або трет-бутилу може бути необов'язково заміщений по атому вуглецю одним або декількома K;
 K вибраний з гідрокси або діетиламіно; і
 R означає метил.
 В іншому аспекті винаходу особливо переважно R⁴ означає метил, етил, метокси, метилтіо, ацетил, бензилокси, мезил, N,N-діетиламіноетокси, 3-N,N[-диметиламіно-2-гідроксипропокс, фенокси, N-метилкарбамойл, N,N-диметилкарбамойл, N-(3-імідазол-1-ілпропіл)карбамойл, N-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]карбамойл, 3,5-діоксапіперидин-1-іл сульфоніл, N-циклопропілметилсульфамойл, аніліносульфоніл, M-піримідин-2-ілсульфамойл,

N-метилсульфамоїл, N-пропілсульфамоїл,
N-(2-метоксіетил)сульфамоїл,
N-(2-метиламіноетил)сульфамоїл,
N-(2-ізопропіламіноетил)сульфамоїл,
N-(2-диметиламіноетил)сульфамоїл,
N-(2-діетиламіноетил)сульфамоїл,
N-[2-(гідроксіетиламіно)етил]сульфамоїл,
N-[2-(діетиламіноетил)етил] сульфамойл,
N-(піролідин-1 -ілетил)сульфамоїл,
N-[2-(1 -метилпіролідин-2-іл)етил]сульфамоїл,
N-(2-тперидин-1 -ілетил)сульфамоїл,
N-(2-nіпера3НН-1 -ілетил)сульфамоїл,
N-(2-морфолінетил)сульфамоїл,
N-(2-імідазол-4-ілетил)сульфамоїл,
N-(3-гідроксипропіл)сульфамоїл,
N-(2,3-дигідроксипропіл)сульфамоїл,
N-(3-метоксипропіл)сульфамоїл,
N-(3-амінопропіл)сульфамоїл,
N-(3-метиламінопропіл)сульфамоїл,
N-(3-диметиламінопропіл)сульфамоїл,
N-(3-діетиламінопропіл)сульфамоїл,
N-(3-ізопропіламінопропіл)сульфамоїл,
N-(3-трет-бутоксикарбоніламінопропіл)сульфамоїл,
N-(3-бензилоксикарбоніламінопропіл)сульфамоїл,
N-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]сульфамоїл,
N-(3-морфолінпропіл)сульфамоїл,
N-[3-(4-метилпіперазин-1 -іл)пропіл]сульфамоїл,
N-(3-імідазол-1 -ілпропіл)сульфамоїл або
N-(5-гідроксипентил)сульфамоїл.

В іншому аспекті винаходу, ще більш переважно R^4 означає N-метилсульфамоїл, N-(2-метоксіетил)сульфамоїл,

N-(2-метиламіноетил)сульфамоїл,
N-(2-диметиламіноетил)сульфамоїл,
N-(3-метоксипропіл)сульфамоїл,
N-(3-диметиламінопропіл)сульфамоїл або
N-(3-ізопропіламінопропіл)сульфамоїл.

Переважно, R^4 означає метил, етил, метокси, метилтіо, ацетил, бензилокси, мезил, N,N-діетиламіноетокси,

3 -N,N-диметиламіно-2-гідроксипропокси, фенокси,
N-метилкарбамоїл, N,N-диметилкарбамоїл,
N-(3-імідазол-1 -ілпропіл)карбамоїл,
N-[3-(2-оксо-піролідин-1 -іл)пропіл]карбамоїл,
3,5 -діоксапіперидин-1 -ілсульфоніл,
N-циклопропілсульфамоїл, N-циклопропілметилсульфамоїл,
аніліносульфоніл, N-піримідин-2-ілсульфамоїл,
N-метилсульфамоїл, N-пропілсульфамоїл,
N-(2-метоксіетил)сульфамоїл,
N-(2-метиламіноетил)сульфамоїл,
N-(2-ізопропіламіноетил)сульфамоїл,
N-(2-диметиламіноетил)сульфамоїл,
N-(2-діетиламіноетил)сульфамоїл,
N-[2-(гідроксіетиламіно)етил]сульфамоїл,
N-[2-(діетиламіноетил)етил]сульфамоїл,
N-(піролідин-1 -ілетил)сульфамоїл,
N-[2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил]сульфамоїл,
N-(2-nіперnflНН-1 -ілетил)сульфамоїл,
N-(2-nіпера3НН-1 -ілетил)сульфамоїл,
N-(2-морфолінетил)сульфамоїл,
N-(2-імідазол-4-ілетил)сульфамоїл,
N-(3-гідроксипропіл)сульфамоїл,
N-(2,3-Дигідроксипропіл)сульфамоїл,
N-(3-метоксипропіл)сульфамоїл,
N-(3-амінопропіл)сульфамоїл,
N-(3-метиламінопропіл)сульфамоїл,
N-(3-диметиламінопропіл)сульфамоїл,
N-(3-діетиламінопропіл)сульфамоїл,
N-(3-ізопропіламінопропіл)сульфамоїл,
N-(3-трет-бутоксикарбоніламінопропіл)сульфамоїл,
N-(3-бензилоксикарбоніламінопропіл)сульфамоїл,
N-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]сульфамоїл,

N-(3-морфолінпропіл)сульфамоїл,
N- [3 -(4-метилпіперазин-1 -іл)пропіл] сульфамоїл,
N-(3-імідазол-1 -ілпропіл)сульфамоїл або
N-(5-гідроксипентил)сульфамоїл; і q дорівнює 1.

Переважно, q дорівнює 0-1.

В одному аспекті винаходу q дорівнює 0.

В іншому аспекті винаходу q дорівнює 1.

У наступному аспекті винаходу, якщо цикл В являє собою феніл і q дорівнює 1, переважно R^4 приєднаний у пара-положення по відношенню до -NH- фрагменту формули (I).

Переважно, цикл В, $(R^3)_p(R^4)_q$ і разом утворюють феніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл,

4-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 3-бромфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 3-етилфеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 3-метилтіофеніл, 4-метилтіофеніл, 4-метилфеніл, 3-сульфамоїлфеніл, 4-сульфамоїлфеніл, 3-ацетилфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 2-хлор-4-метилфеніл, 4-(3-[N,N]-диметиламіно-2-гідроксипропокси)феніл, 4-бензилоксифеніл, 4-аніліноссульфонілфеніл, 4-(піримідин-2-ілсульфоніл)феніл, 4-феноксифеніл, 4-(2-N,N-діетиламіноетокси)феніл, 4-(3,5-діоксапіперидин-1-ілсульфоніл)феніл або інданіл.

В іншому аспекті винаходу, більш переважно цикл В, $(R^3)_p(R^4)_q$ і разом утворюють феніл, 2-хлорфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 3-хлорфеніл, 3-бромфеніл, 3-метилфеніл, 3-метоксифеніл, 3-метилтіофеніл, 3-ацетилфеніл, 3-етилфеніл, 3-сульфамоїлфеніл, 4-фторфеніл, 4-хлорфеніл, 4-метилфеніл, 4-метоксифеніл, 4-сульфамоїлфеніл, 3-метил-4-сульфамоїлфеніл,

4-(N-метилкарбамоїл)феніл, 4-N,N,N-диметилкарбамоїл)феніл,

4-метилтіофеніл, 4-метилфеніл,

4-(M-метилсульфамоїл)феніл, 4-(N-пропілсульфамоїл)феніл,

3-хлор-4-(N-пропілсульфамоїл)феніл,

4-(N,N-діетиламіноетокси)феніл, 4-бензилоксифеніл,

4-феноксифеніл, 4-(N-циклопропілсульфамоїл)феніл,

4-(N-циклопропілметилсульфамоїл)феніл,

4-(3,5-діоксапіперидин-1-ілсульфоніл)феніл,

4-аніліноссульфонілфеніл,

4-(N-піримідин-2-ілсульфамоїл)феніл,

4-[N-(2-метоксietил)сульфамоїл]феніл,

3-хлор-4-[N-(2-метоксietил)сульфамоїл]феніл,

3-метил-4-N-(2-метоксietил)сульфамоїл)феніл,

4-[N-(3-ді етил амінопропіл)сульфамоїл] феніл,

4-{N-[2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил]сульфамоїл}}феніл,

3-хлор-4-фторфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 2-хлор-4-метилфеніл,

4-(3-N,N-диметиламіно-2-гідроксипропокси)феніл,

4-[N-(3-гідроксипропіл)сульфамоїл]феніл,

4-{N-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]сульфамоїл}}феніл,

4-[N-(5-гідроксипентил)сульфамоїл]феніл,

4-[N-(3-метоксипропіл)сульфамоїл]феніл,

індан-5-іламіно,

4-[N-(3-ізопропіламінопропіл)сульфамоїл]феніл,

4-[N-(2-ізопропіламіноетил)сульфамоїл]феніл,

4-[N-(3-імідазол-1 -ілпропіл)сульфамоїл] феніл,

4-[N-(3-диметиламінопропіл)сульфамоїл]феніл

4-[N-(3-морфолінпропіл)сульфамоїл]феніл,

3-метил-4-[N-(3-морфолінпропіл)сульфамоїл] феніл,

4-[N-(3-амінопропіл)сульфамоїл]феніл,

4-[N-(2-(гідроксietиламіно)етил)сульфамоїл]феніл,

4-[N-(2-імідазол-4-ілетил)сульфамоїл]феніл,

4-[N-(3-метиламшопропіл)сульфамоїл]феніл,

4-[N-(2-шперазин-1 -ілетил)сульфамоїл] феніл,

4-[N- [3 -(4-метилпіперазин-1 -іл)пропіл] сульфамоїл] феніл,

4-[N-(2,3-дигідроксипропіл)сульфамоїл]феніл,

4-[N-(3-імідазол-1-ілпропіл)карбамоїл]феніл,

4-[N-[2-(діетиламіноетил)етил]сульфамоїл]феніл,

4-[N-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]карбамоїл]феніл,

4-[N-(2-диметиламіноетил)сульфамоїл]феніл,

4-[N-(2-морфолінетил)сульфамоїл]феніл,

3-метил-4-[N-(2-морфолінетил)сульфамоїл]феніл,

4-[N-(піролідин-1 -ілетил)сульфамоїл] феніл,

4-[N-(2-метиламіноетил)сульфамоїл]феніл,

4-[N-(2-піперидин-1-ілетил)сульфамоїл]феніл,

4-[N-(2-діетиламіноетил)сульфамоїл]феніл,

4-[N-(3-трет-бутоксикарбоніламінопропіл)сульфамоїл]феніл,

4-[N-(3-бензилоксикарбоніламінопропіл)сульфамоїл]феніл або

4-[N-(3-діетиламінопропіл)сульфамоїл]феніл.

В іншому аспекті винаходу, особливо переважно цикл В, $(R^3)_p(R^4)_q$ і разом утворюють 4-сульфамоїлфеніл,

4-(N-метилсульфамоїл)феніл,

4-[N-(2-метоксietил)сульфамоїл]феніл,
4-[N-(3-метоксипропіл)сульфамоїл]феніл,
4-[N-(3-ізопропіламінопропіл)сульфамоїл]феніл,
4-[N-(3-диметиламінопропіл)сульфамоїл]феніл,
4-[N-(2-диметиламіноетил)сульфамоїл]феніл або
4-[N-(2-метиламіноетил)сульфамоїл]феніл.

Таким чином, в одному аспекті винаходу пропонується сполука формули (I), зображеної вище, де:

Цикл А являє собою імідазо[1,2a]пірид-3-іл або піразол[2,3a]пірид-3-іл;

R² приєднаний до циклічного атома вуглецю та вибраний з галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметилу, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, сульфамоїлу, C₁₋₃алкілу, C₂₋₃алкенілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алканойлу, C₁₋₃алканойлокси, N-(C₁₋₃алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₂алкіл)2аміно, C₁₋₃алканойламіно, N-(C₁₋₃алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₂алкіл)2карбамоїлу, C₁₋₃алкілS(O)_a, де а дорівнює від 0 до 2, N-(C₁₋₃алкіл)сульфамоїлу та N,N-(C₁₋₃алкіл)2сульфамоїлу;

m дорівнює 0-2; при цьому значення R² можуть бути однаковими або різними;

n дорівнює 0;

цикл В являє собою феніл або інданіл;

R³ являє собою галоген або сульфамоїл;

R⁴ означає групу А-Е-; де

А необов'язково заміщений по атому вуглецю одним або декількома D та вибраний з C₁₋₄алкілу, фенілу, гетероциклічної групи або феніл C₁₋₄алкілу;

Е означає прямий зв'язок або -O-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)- або -N(R^a)SO₂-; де R^a означає водень, метил або етил, а g дорівнює 0-2;

p дорівнює 0-2; при цьому значення R³ можуть бути однаковими або різними;

D означає оксо, ціано, гідрокси, аміно, карбокси, карбамоїл, сульфамоїл, C₁₋₃алкіл, C₂₋₃алкеніл, C₂₋₃алкініл, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алканойл, N-(C₁₋₃алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₂алкіл)2аміно, C₁₋₃алканойламіно, N-(C₁₋₃алкіл)карбамоїл, N,N-(C₁₋₂алкл)2карбамоїл, C₁₋₃алкілS(O)_a, де а дорівнює від 0 до 2, N-(C₁₋₃алкіл)сульфамоїл або N,N-(валкіл)2сульфамоїл;

q дорівнює 0-1; при цьому значення R⁴ можуть бути однаковими або різними; або її фармацевтично прийнятна сіль, або її складний ефір, здатний зазнавати гідролізу in vivo.

Таким чином, у наступному аспекті винаходу пропонується сполука формули (I), зображеної вище, де:

Цикл А являє собою імідазо[1,2a]пірид-3-іл або піразол[2,3a]пірид-3-іл;

R² приєднаний до циклічного атома вуглецю і означає Сьзалкіл;

m дорівнює 0-2; при цьому значення R² можуть бути однаковими або різними;

n дорівнює 0;

Цикл В являє собою феніл або індан-5-іл;

R³ означає фтор, хлор, бром або сульфамоїл;

p дорівнює 0-2; при цьому значення R³ можуть бути однаковими або різними;

R⁴ означає метил, етил, метокси, метилтіо, мезил, ацетил, 3-N,N-диметиламіно-2-гідроксипропокси, 2-N,N-діетиламіноетокси, бензилокси, аніліносульфоніл, піримідин-2-іламіносульфоніл, фенокси, 3,5-діоксапіперидин-1-ілсульфоніл.

q дорівнює 0-1; при цьому значення R⁴ можуть бути однаковими або різними; або її фармацевтично прийнятна сіль, або складний ефір, здатний зазнавати гідролізу in vivo.

Таким чином, у додатковому аспекті винаходу пропонується сполука формули (I), зображеної вище, де:

Цикл А та (R²)m разом утворюють імідазо[1,2a]пірид-3-іл, піразол[2,3a]пірид-3-іл, 2-метилімідазо[1,2a]пірид-3-іл, 2-метилпіразол[2,3a] пірид-3-іл або 2,5- диметилімідазо[1,2a]пірид-3-іл; n дорівнює 0;

Цикл В, (R³)p та (R⁴)q разом утворюють феніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 3-бромфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 3-етилфеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 3-метилтіофеніл, 4-метилтіофеніл, 4-мезилфеніл, 3-сульфамоїлфеніл, 4-сульфамоїлфеніл, 3-ацетилфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 2-хлор-4-метилфеніл, 4-(3-M,M-диметиламіно-2-гідроксипропокси)феніл, 4-бензилоксифеніл, 4-аніліносульфонілфеніл, 4-(піримідин-2-ілсульфоніл)феніл, 4-феноксифеніл, 4-(2-M,]4-діетиламіноетокси)фешл, 4-(3,5-діоксапіперидин-1-ілсульфоніл)феніл або інданіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль, або її складний ефір, здатний зазнавати гідролізу in vivo.

Таким чином, у наступному додатковому аспекті винаходу пропонується сполука формули (I), зображеної вище, де:

Цикл А являє собою імідазо[1,2a]пірид-3-іл або піразол[2,3a]пірид-3-іл;

R¹ являє собою галоген або C₁₋₃алкілS(O)_a, де а дорівнює 0; де C₁₋₃алкільна група може бути необов'язково заміщена по атому вуглецю одним або декількома J; де J означає гідрокси.

n дорівнює 0-1;

R² приєднаний до циклічного атома вуглецю та вибраний з галогену, ціано, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілS(O)_a, де а дорівнює 0, фенілу, фенілтіо або (гетероциклічна група)тіо; де будь-який Сьбалкіл, феніл або гетероциклічна група можуть бути необов'язково заміщені по атому вуглецю одним або декількома G; де G вибраний з гідрокси та диметиламіне

m дорівнює 0-2; при цьому значення R² можуть бути однаковими або різними;

Цикл В являє собою феніл або індан-5-іл;

R³ означає фтор, хлор, бром або сульфамоїл;

p дорівнює 0-1;

R⁴ означає групу А-Е-; де

А вибраний з C₁₋₆алкілу, фенілу, гетероциклічної групи, C₃₋₈циклоалкілу, феніл C₁₋₆алкілу, (гетероциклічна група) C₁₋₆алкілу або C₃₋₈циклоалкіл C₁₋₆циклоалкілу; причому C₁₋₆алкіл, феніл, гетероциклічна група, C₃₋

8Циклоалкіл, феніл С₁₋₆алкіл, (гетероциклічна група) С₁₋₆алкіл або С₃₋₈Циклоалкіл С₁₋₆Циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені по атому вуглецю одним або декількома D; і де, якщо згадана гетероциклічна група містить -NH- фрагмент, то азот може бути необов'язково заміщений групою, вибраною з R;

Е означає прямий зв'язок або -O-, -C(O), -N(R^a)C(O)-, -S(O)_r -або -N(R^a)SO₂-; де R^a означає водень або Сі-балкіл, а r дорівнює 0-2;

D незалежно вибраний з гідрокси, аміно, С₁₋₆алкокси, N-(С₁₋₆алкіл)аміно, N,N-(С₁₋₆алкіл)2аміно, С₁₋₆алкоксикарбоніламіно або бензилоксикарбоніламіно; де будь-який С₁₋₆алкіл може бути необов'язково заміщений по атому вуглецю одним або декількома K;

K вибраний з гідрокси або діетиламіно; i

R означає С малкіл; a

q дорівнює 0-1;

або її фармацевтично прийнятна сіль, або її складний ефір, здатний зазнавати гідролізу in vivo.

Таким чином, в іншому додатковому аспекті винаходу пропонується сполука формули (I), зображеної вище, де:

Цикл А являє собою імідазо[1,2a]пірид-3-іл;

n дорівнює 0; 5 Цикл В являє собою феніл;

R³ означає сульфамойл;

p дорівнює 0-1;

R⁴ означає N-метилсульфамойл, K-(2-метоксіетил)сульфамойл, N-(2-метиламіноетил)сульфамойл, N-(2-диметиламіноетил)сульфамойл, N-(3-метоксіпропіл)сульфамойл, N-(3-диметиламінопропіл)сульфамойл або N-(3-ізопропіламінопропіл)сульфамойл; i

q дорівнює 0-1;

або її фармацевтично прийнятна сіль, або її складний ефір, здатний зазнавати гідролізу in vivo.

В іншому аспекті винаходу до переважних сполук винаходу відноситься будь-яка сполука прикладів 1-38 або її фармацевтично прийнятна сіль, або її складний ефір, здатний зазнавати гідролізу in vivo.

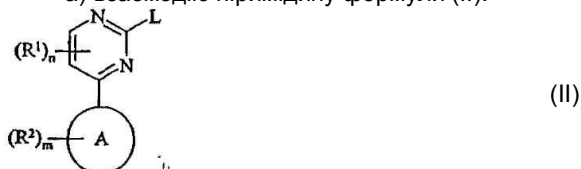
В іншому аспекті винаходу до переважних сполук винаходу відноситься будь-яка сполука прикладів 1-98 або її фармацевтично прийнятна сіль, або її складний ефір, здатний зазнавати гідролізу in vivo.

У наступному аспекті винаходу до переважних сполук винаходу відносяться сполуки прикладів 7, 39, 40, 52, 53, 55, 65, 68 та 86 або їх фармацевтично прийнятні солі, або їх складні ефіри, здатні зазнавати гідролізу in vivo.

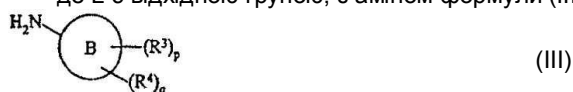
Переважними аспектами винаходу є такі аспекти, які відносяться до сполуки формули (I) або до її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або її складного ефіру, здатного зазнавати гідролізу in vivo, даний спосіб (де R¹, R², R³, R⁴, цикл А, цикл В, m, p, q та n, якщо не указано інше, є такими, як визначено у формулі (I)) включає:

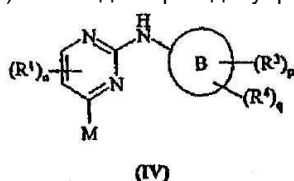
a) взаємодію піримідину формули (II):



де L є відхідною групою; з аміном формули (III):



b) взаємодію піримідину формули (IV):

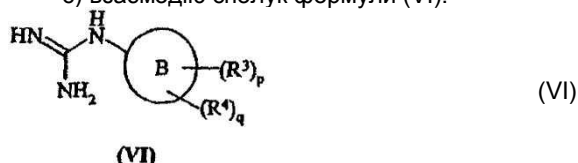


із сполукою формули (V):

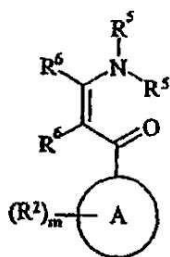


де один з M та Q є здатною до заміщення групою X, а інший є металевим реагентом Y; або

c) взаємодію сполук формули (VI):



із сполукою формули (VII):



(VII)

де R^5 означає C_{1-6} алкіл, а R^6 означає водень або R^1 ; і потім, при необхідності:

i) перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I);

ii) видалення всіх захисних груп;

iii) одержання фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, здатного зазнавати гідролізу *in vivo*.

L являє собою відхідну групу, відповідними значеннями для L є, наприклад, галоген або сульфонілоксильна група, наприклад, хлор, бром, метансульфонілоксильна або толуол-4-сульфонілоксильна група.

Хорошою відхідною групою X є, наприклад, галоген або сульфонільна група, наприклад, бром, йод або трифторметилсульфонільна група.

Відповідною металевою групою Y є, наприклад, мідь, літій, борорганічний реагент, такий як $-B(OH)_2$, $-B(OPr)_2$ або $-B(Et)_2$, або оловоорганічна сполука, така як $SnBu_3$, кремнійорганічна сполука, така як $Si(Me)F_2$, цирконійорганічна сполука, така як $ZrCb$, алюмінійорганічна сполука, така як $AlEt_2$, магнійорганічна сполука, така як $MgBr$, цинкорганічна сполука, така як $ZnCl$, або ртутеорганічна сполука, така як $HgBr$. Конкретні умови реакції для вказаних вище взаємодій наведені нижче.

а) Піримідини формули (II) та аміни формули (III) можуть взаємодіяти: i) у присутності відповідного розчинника, наприклад, кетона, такого як ацетон, або спирту, такого як етанол або бутанол, або ароматичного вуглеводню, такого як толуол, або N-метилпіролідину, необов'язково, у присутності відповідної кислоти, наприклад, неорганічної кислоти, такої як хлористоводнева або сірчана кислота, або органічної кислоти, такої як оцтова або мурашина кислота (або відповідна кислота Льюїса), і при температурі від $0^\circ C$ до температури дефлегмації, переважно, при температурі дефлегмації; або ii) у стандартних умовах Бухвальда (Buchwald) (наприклад, див. J.Am.Chem.Soc, 118, 7215; J.Am. Chem.Soc, 119, 8451; J.Org.Chem, 62, 1568 та 6066), наприклад, у присутності ацетату паладію, у відповідному розчиннику, наприклад, в ароматичному розчиннику, такому як толуол, бензол або ксилол, з відповідною основою, наприклад, неорганічною основою, такою як карбонат цезію, або органічною основою, такою як трет-бутоксид калію, у присутності відповідного ліганду, такого як 2,2'-біс(дифенілфосфін)-1,1'-бінафтил, і при температурі в інтервалі від 25 до $80^\circ C$.

Піримідини формули (II) можуть бути одержані за схемою I

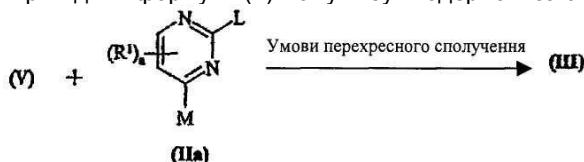


Схема I

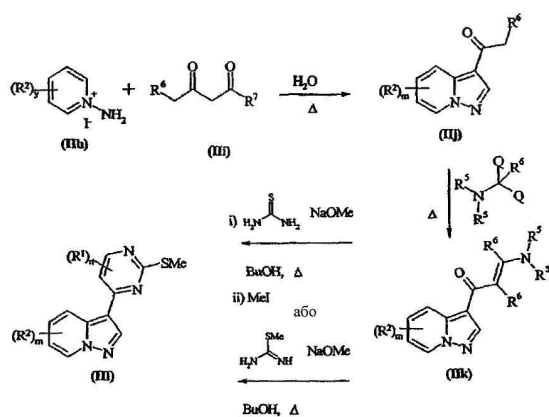
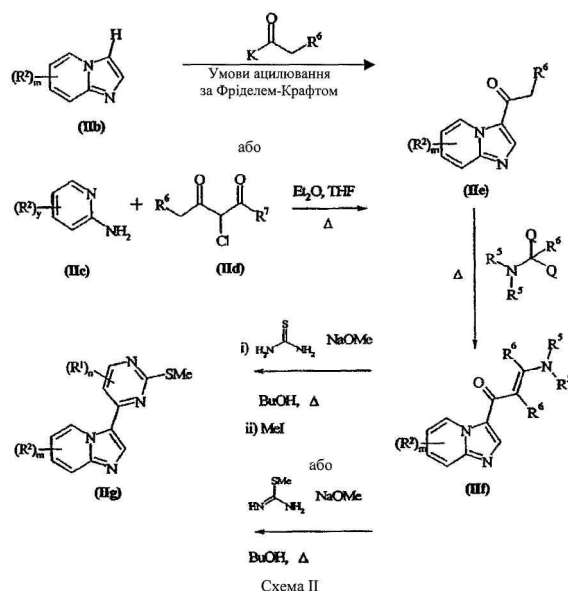
де один з M та Q є відхідною групою X, як визначено вище, а інший являє собою металевий реагент Y, як визначено вище.

Умови перехресного сполучення добре відомі з рівня техніки. Відповідні умови включають, наприклад, умови, описані нижче у пункті b).

Якщо цикл A являє собою імідазо[1,2a]пірид-3-іл, то сполуки формули (II) можуть бути також одержані за схемою II.

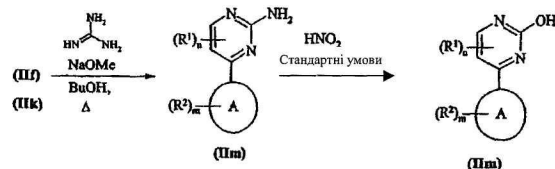
K означає хорошу відхідну групу (наприклад Сьбалканойокси), R^6 такий, як визначено вище, у дорівнює 0-4, R^7 означає водень або R; Q означає хорошу відхідну групу (наприклад C_{1-6} алкокси) та R^5 є таким, як визначено вище.

Якщо цикл A являє собою піразол[2,3a]пірид-3-іл, то сполуки формули (II) можуть бути також одержані за схемою III.



де R^5 , R^6 та R^7 такі, як визначені вище.

Сполуки формули (If) або (Ik) можуть бути далі модифіковані з одержанням сполук формули (Il):

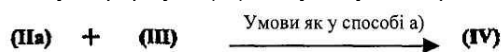


Фахівцєві у даній області повинно бути зрозуміло, що сполуки формули (Пп) можуть бути додатково модифіковані за допомогою стандартних реакцій модифікації функціональних груп, відомих з рівня техніки, з одержанням сполук формули (II), де L являє собою іншу відхідну групу, наприклад хлор, бром, тозил та мезил.

Сполуки формул (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIh), (Iii) та (III) являють собою комерційно доступні або відомі з літератури сполуки, або вони можуть бути одержані за допомогою стандартних способів, відомих з рівня техніки.

б) Сполуки формули (IV) та сполуки формули (V) можуть взаємодіяти одна з одною у стандартних умовах перехресного сполучення. Прикладами таких умов є присутність каталізатора, наприклад, металевого каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), хлорид паладію(II), бромід паладію(II), хлорид нікелю(II), бромід нікелю(II) або хлориди біс(трифенілфосфін)нікелю(II), присутність відповідного інертного розчинника або розріджувача, наприклад тетрагідрофурану, 1,4-діоксану, 1,2-диметоксіетану, бензолу, толуолу, ксилолу, метанолу або етанолу. Реакцію переважно проводять у присутності відповідної основи, такої як, наприклад, карбонат натрію або карбонат калію, піридин, 4-диметиламінопіридин, триетиламін або морфолін, і звичайно при температурі, яка знаходиться в інтервалі, наприклад, від 10 до 250°C, переважно в інтервалі від 60 до 120°C.

Сполуки формули (IV) можуть бути одержані за схемою V



Сполуки формули (V) являють собою комерційно доступні або відомі з літератури сполуки, або вони можуть бути одержані за допомогою стандартних способів, відомих з рівня техніки.

с) сполуки формули (VI) та сполуки формули (VII) взаємодіють одна з одною у відповідному розчиннику, такому як N-метилпіролідінон або бутанол при температурі, яка знаходиться в інтервалі 100-200°C, переваж-

но в інтервалі 150-170°C. Реакцію переважно проводять у присутності відповідної основи, такої як, наприклад, метоксид натрію або карбонат калію.

Сполуки формул (VI) та (VII) являють собою комерційно доступні або відомі з літератури сполуки, або вони можуть бути одержані за допомогою стандартних способів, відомих з рівня техніки, або сполуки формули (VII) можуть бути одержані способом, подібним описаному вище для (Pi) та (Ik).

Потрібно розуміти, що деякі з різних циклічних замісників у сполуках даного винаходу можуть бути введені за допомогою стандартних реакцій ароматичного заміщення, або можуть бути утворені шляхом загальноприйнятих модифікацій функціональних груп, або до, або відразу після проведення згаданих вище способів, і, як такі, включені в аспект способу одержання відповідно до даного винаходу. Такі реакції та модифікації включають, наприклад, введення замісника за допомогою реакції ароматичного заміщення, відновлення замісників, алкілювання замісників та окиснення замісників. Реагенти та умови реакцій для таких процедур добре відомі у хімії. Конкретні приклади реакцій ароматичного заміщення включають введення нітрогрупи з використанням концентрованої азотної кислоти, введення ацильної групи з використанням, наприклад, галогенангідриду кислоти та кислоти Льюїса (такої як трихлорид алюмінію) в умовах Фріделя-Крафтса; введення алкільної групи з використанням алкілгалогеніду та кислоти Льюїса (такої як трихлорид алюмінію) в умовах Фріделя-Крафтса; а також введення галогенної групи. Конкретні приклади модифікацій включають відновлення нітрогрупи до аміногрупи, наприклад шляхом каталітичного гідрування, з використанням нікелевого каталізатора або обробки залізом у присутності хлористоводневої кислоти при нагріванні; окиснення алкільної до алкілсульфінату або алкілсульфонату.

Потрібно також розуміти, що у деяких згаданих тут реакціях може бути необхідно/бажано захищати у сполуках чутливі групи. Випадки, в яких захист є необхідним або бажаним, а також відповідні методи захисту відомі фахівцям у даній області. Традиційні захисні групи можуть використовуватися відповідно до стандартних практичних посібників (наприклад, див. T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Таким чином, якщо реагенти включають такі групи, як аміно, карбокси або гідрокси, захист такої групи у деяких зі згаданих реакцій може бути бажаним.

Відповідною захисною групою для аміногрупи або алкіламіногрупи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканойльна група, така, як ацетил, алкоксикарбонільна група, наприклад, метоксикарбонільна, етоксикарбонільна або трет-бутоксикарбонільна група, арилметоксикарбонільна група, наприклад, бензилоксикарбонільна, або ароїльна група, наприклад, бензоїльна. Умови, в яких проводять видалення вищезгаданих захисних груп, необхідно варіювати в залежності від вибору захисної групи. Так, наприклад, ацильна група, така як алканойльна або алкоксикарбонільна група, або ароїльна група може бути видалена, наприклад, шляхом гідролізу у присутності відповідної основи, такої як гідроксид лужного металу, наприклад гідроксид літію або натрію. Альтернативно, ацильна група, така як трет-бутоксикарбонільна група, може бути видалена, наприклад, шляхом обробки відповідною кислотою, такою як хлористоводнева, сірчана або фосфорна кислота, або трифтороцтова кислота, і арилметоксикарбонільна група, така як бензилоксикарбонільна група, може бути видалена, наприклад, шляхом гідрування над таким каталізатором, як паладій на вугіллі, або шляхом обробки кислотою Льюїса, наприклад, трис-трифторацетатом бору. Відповідною альтернативною захисною групою для первинної аміногрупи є, наприклад, фталоїльна група, яка може бути видалена шляхом обробки алкіламіном, наприклад диметиламінопропіламіном, або гідразином.

Відповідною захисною групою для гідроксильної групи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканойльна група, така як ацетильна, ароїльна група, наприклад, бензоїльна, або арилметильна група, наприклад, бензильна. Умови, в яких проводять видалення вищезгаданих захисних груп, необхідно варіювати в залежності від вибору захисної групи. Так, наприклад, ацильна група, така як алканойльна або ароїльна група може бути видалена, наприклад, шляхом гідролізу в присутності відповідної основи, такої як гідроксид лужного металу, наприклад гідроксид літію або натрію. Альтернативно, арилметильна група, така як бензильна група, може бути видалена, наприклад, шляхом гідрування над таким каталізатором, як паладій на вугіллі.

Відповідною захисною групою для карбоксильної групи є, наприклад, етерифікуюча група, наприклад, метильна або етильна група, яка може бути видалена, наприклад, шляхом гідролізу в присутності основи, такої як гідроксид натрію, або, наприклад, трет-бутильна група, яка може бути видалена, наприклад, шляхом обробки кислотою, наприклад органічною кислотою, такою як трифтороцтова кислота, або, наприклад, бензильна група, яка може бути видалена, наприклад, шляхом гідрування над таким каталізатором, як паладій на вугіллі.

Захисні групи можуть бути видалені на будь-якій відповідній стадії синтезу за допомогою традиційних методів, добре відомих в області хімії.

Як вказано раніше, сполуки, визначені у даному винаході, мають активність проти проліферації клітин, таку як протиракова активність, яка, як вважають, є наслідком CDK-інгібіторної активності сполуки. Дані властивості можуть бути оцінені, наприклад, за допомогою наведеної нижче процедури:

Аналіз

Абревіатури, які використовуються:

HEPES означає N-[2-гідроксietил]піперазин-N-[2-етансульфонову кислоту]

DTT означає дитіотретіол

PMSF означає фенілметилсульфонілфторид

Сполуки тестують у кіназному аналізі *in vitro* у 96-ямковому форматі, використовуючи сцинтиляційний проксимальний аналіз (Scintillation Proximity Assay) (SPA одержують від Amersham) для вимірювання включення [γ -33-P]-аденозинтрифосфату у субстрат, що досліджується (GST-ретинобластомний білок; GST-Rb). У кожному ямку вміщують сполуку, що тестується (розбавлену у DMSO та воді до потрібних концентрацій) і у контрольну ямку вміщують або росковитин, як контроль інгібування, або DMSO, як позитивний контроль.

Приблизно 0,2 мкл частково очищеного ферменту CDK2/циклін E (кількість, залежить від активності ферменту), розбавленого 25 мкл інкубаційного буфера, додають у кожен ямок, потім додають 20 мкл суміші GST-Rb/ATP/ATP33 (яка містить 0,5 мкг GST-Rb та 0,2 мкМ ATP і 0,14 мкКі [γ -33-P]-аденозинтрифосфату в інкубаційному буфері), одержану суміш обережно струшують, після чого інгібують при кімнатній температурі протя-

гом 60 хвилин.

У кожному ямку потім додають 150 мкл затримуючого розчину (який містить 0,8 мг/ямка гранул білка A-PVT SPA (Amersham)), 20 нМ/ямка кролячих IgG проти глутатіонтрансферази (одержаних від Molecular Probes), 61 мМ EDTA та 50 мМ HEPES pH 7,5, що містить 0,05% азиду натрію.

Планшети закривають пристроєм для заклеювання планшетів Topseal-S, залишають на дві години, потім центрифугують при 2500 об/хв, 1124хг, протягом 5 хвилин. Планшети зчитують на Topcount протягом 30 секунд на ямку.

Інкубаційний буфер, який використовується для розбавлення сумішей ферменту та субстрату, містить 50 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 100 мкМ ванадату натрію, 100 мкМ NaF, 10 мМ гліцерофосфату натрію, BSA (кінцева концентрація 1 мг/мл).

Аналітичний субстрат

У даному аналізі використовують тільки частину ретинобластомного білка (Science, 1987 Mar.13; 235(4794): 1394-1399; Lee W.H., Bookstein R., Hong F., Young L.J., Shew J.Y., Lee E.Y.), гібридизованого з GST-маркером. Проводять PCR ретинобластомного гена, що кодує амінокислоти 379-928 (одержаного з ретинобластомної плазмиди ATCC pLRbRNL), і послідовність клонують у гібридному векторі pGEX 2T (Smith D.B. and Johnson, K.S. Gene, 67, 31 (1988); який містить тас промотор для індукції експресії, внутрішній lac I⁴ ген для застосування у будь-якому хазяїні E.coli, і кодує ділянку для розщеплення тромбіном - одержаний від Pharmacia Biotech), який використовують для ампліфікації амінокислот 792-928. Дану послідовність знову клонують у векторі pGEX 2T.

Одержану таким чином ретинобластомну послідовність 792-928 експресують у E.coli (клітини BL21 (DE3) pLysS), використовуючи стандартні методи індукції експресії, і очищають, як описано нижче.

Пасту E.coli ресуспендують у 10 мл/г буфери NETN (50 мМ Tris pH 7,5, 120 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 0,5% об/об NP-40, 1 мМ PMSF, 1 мкг/мл лейпептину, 1 мкг/мл апротиніну та 1 мкг/мл пепстатину) і обробляють ультразвуком протягом 2х45 секунд на 100 мл гомогенату. Після центрифугування супернатант завантажують на колонку з 10 мл глутатіон-сефарози (Pharmacia Biotech, Herts, UK) і промивають буфером NETN. Після промивання кіназним буфером (50 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 1 мМ PMSF, 1 мкг/мл лейпептину, 1 мкг/мл апротиніну та 1 мкг/мл пепстатину) білок елюють 50 мМ розчином відновленого глутатіону у кіназному буфері. Фракції, які містять GST-Rb(792-927), об'єднують та діалізують протягом ночі проти кіназного буфера. Кінцевий продукт аналізують методом SDS (додецилсульфат натрію)-PAOE (поліакриламідний гель), використовуючи 8-16% трис-гліцинові гелі (Novex, San Diego, USA).

CDK2 та циклін E

Відкриті рамки зчитування CDK2 та цикліну E виділяють методом PCR із зворотною транскриптазою, використовуючи клітини HeLa, а також мПНК активованих Т-клітин як матриці, і клонують в експресійному векторі комах pVL1393 (одержаному від Invitrogen, номер за каталогом 1995: V1392-20). Потім проводять подвійну експресію CDK2 та цикліну E [використовуючи стандартну методику со-інфікування вірусу Baculogold] у клітинній системі комах SF21 (клітини Spodoptera Frugiperda, одержані з тканини яєчника Fall Army Worm - комерційно доступні).

Приклад одержання Цикліну E/CDK2

У наступному прикладі наведені деталі одержання цикліну E/CDK2 у клітинах SF21 (у TC 100 + 10% FBS(TCS) + 0,2% Pluronic), які зазнавали подвійного інфікування з MOI (множинність зараження) 3 для кожного вірусу з цикліном E та CDK2.

Клітини SF21, вирощені у середовищі у ролер-флакони до концентрації 2,33x10⁶ клітин/мл, використовують для інокуляції 10х500 мл ролер-флаконів при 0,2x10⁶ клітин/мл. Ролер-флакони інгібують на ролерній установці при 28°C.

Через 3 дні (72 г) клітини лічать і середнє для 2 флаконів визначають як 1,86x10⁶ клітин/мл (99% життєздатних). Потім культури піддають повторному інфікуванню вірусами з MOI 3 для кожного вірусу.

Віруси змішують разом перед додаванням до культур і культури повертають на ролерну установку при 28°C.

Через 2 дні (48 г) після інфікування збирають 5 літрів культури. Загальний клітинний рахунок у момент збирання становить 1,58x10⁶ клітин/мл (99% життєздатних). Клітини центрифугують при 2500 об/хв, 30 хв, 4°C, у Heraeus Omnisuge 2,0 RS порціями об'ємом 250 мл. Супернатант відкидають.

Часткове спільне очищення Cdk2 та цикліну E

Клітини Sf21 ресуспендують у буфері для лізису (50 мМ Tris pH 8,2, 10 мМ MgCb, 1 мМ DTT, 10 мМ гліцерофосфату, 1,1 мМ ортованадату натрію, 0,1 мМ NaF, 1 мМ PMSF, 1 мкг/мл лейпептину та 1 мкг/мл апротиніну) і гомогенізують протягом 2 хвилин у гомогенізаторі Dounce об'ємом 10 мл. Після центрифугування супернатант завантажують на аніонообмінну колонку Poros HQ/M 1,4/100 (PE Biosystems, Hertford, UK). Cdk2 та циклін E спільно елюється на початку градієнта 0-1M NaCl (градієнт здійснюють у буфері для лізису, який не містить інгібіторів протеаз) протягом 20 об'ємів колонки. Спільне елювання контролюють за допомогою вестерн-блотінгу, використовуючи антитіла проти Cdk2 та проти цикліну E (Santa Cruz Biotechnology, California, US).

Аналогічно можна провести аналіз інгібування CDK4 та CDK6. CDK2 (EMBL № за каталогом X62071) може використовуватися разом з цикліном A або цикліном E (див. EMBL № за каталогом M73812), детальніше такі аналізи описані у міжнародній публікації PCT № WO 99/21845, розділи якої, ті, що відносяться до розділів біохімічних та біологічних аналізів, включені у даний документ як посилання.

Хоча фармакологічні властивості сполук формули (I) варіюються у залежності від структурних змін, в основному активність сполук формули (I) може виявлятися при концентраціях IC₅₀ або дозах в інтервалі від 250 мкМ до 1 нМ.

При тестуванні в описаному вище аналізі CDK2-інгібіторної активності in vitro було виявлено, що для сполуки прикладу 11 IC₅₀=0,19 мкМ, а для сполуки прикладу 12 IC₅₀=0,17 мкМ.

Активність сполук даного винаходу in vivo може бути оцінена за допомогою стандартних методів, напри-

клад шляхом вимірювання інгібування клітинного росту та оцінки цитотоксичності.

Інгібування клітинного росту може бути виміряне шляхом фарбування клітин Сульфородаміном С (SRB), флуоресцентним барвником, який забарвлює білки і, отже, дозволяє оцінити кількість білка (тобто клітин) у ямці (див. Boyd, M.R. (1989) Status of the NCI preclinical antitumour drug discovery screen, *Prin.Prac.Oncol.*, 10:1-12). Таким чином, далі наводяться деталі вимірювання інгібування клітинного росту.

Клітини розташовують у відповідному середовищі об'ємом 100 мл у 96-ямковій планшети; для MCF-7, SK-UT-1B та SK-UT-1 як середовище використовують модифіковану за Дульбекко середовище Ігла. Клітини залишають прикріплюватися протягом ночі, потім додають інгібіторні сполуки у різних концентраціях з максимальною концентрацією DMSO 1% (об/об). Аналізуючи контрольний планшет, одержують значення для клітин перед одержанням дози інгібіторної сполуки. Клітини інгібують при 37°C (5% CO₂) протягом 3 днів.

По закінченні трьох днів до планшетів додають ТС А до кінцевої концентрації 16% (об/об). Потім планшети інгібують при 4°C протягом 1 години, супернатант видаляють і планшети промивають водопровідною водою. Після просушування додають 100 мл барвника SRB (0,4% SRB у 1% оцтовій кислоті) на 30 хвилин при 37°C. Надлишок SRB видаляють і планшети промивають 1% оцтовою кислотою. Пов'язаний з білком SRB солюбілізують у 10 mM Tris pH 7,5 і струшують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Значення оптичної щільності зчитують при 540 nm і концентрацію інгібітора, яка викликає 50% інгібування росту, визначають з напівлогарифмічної залежності поглинання від концентрації інгібітора. Концентрація сполуки, яка зменшує оптичну щільність нижче значення, одержаного для клітин, розташованих у планшеті на початку експерименту, дає значення токсичності.

Звичайно значення IC₅₀ для сполук даного винаходу при тестуванні у SRB аналізі знаходяться в інтервалі від 1 нМ до 1 мМ.

У відповідності до наступного аспекту даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, яка включає піримідинове похідне формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль, або складний ефір, здатний до гідролізу *in vivo*, як указано вище, у поєднанні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

У відповідності до наступного аспекту даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, яка включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або складний ефір, здатний до гідролізу *in vivo*, як указано вище, у поєднанні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Композиція може бути представлена у формі, відповідній для перорального введення, наприклад, у вигляді таблетки або капсули, для парентеральної ін'єкції (включаючи внутрішньовенну, підшкірну внутрішньом'язову, внутрішньосудинну, або вливання) у вигляді стерильного розчину, суспензії або емульсії, для місцевого введення у вигляді мазі або крему, або для ректального введення у вигляді свічки.

В основному, вищезазначені композиції можуть бути одержані традиційним способом, з використанням традиційних ексципієнтів.

Сполуку формули (I) звичайно вводять теплокровній тварині в одиничній дозі, яка знаходиться в інтервалі 5-5000 мг на квадратний метр площі тіла тварини, тобто приблизно 0,1-100 мг/кг, дана доза звичайно є терапевтично ефективною. Разова лікарська форма, така як таблетка або капсула, звичайно містить, наприклад, 1-250 мг активного інгредієнта. Переважно використовують денну дозу, яка знаходиться в інтервалі 1-50 мг/кг. Однак денну дозу необхідно варіювати у залежності від хазяїна, який підлягає лікуванню, конкретного способу введення, а також тяжкості захворювання, що підлягає лікуванню. Відповідно, оптимальний дозувальний режим може бути встановлений лікарем, що лікує конкретного пацієнта.

У відповідності до наступного аспекту даного винаходу пропонується сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, або складний ефір, здатний до гідролізу *in vivo*, як указано вище, для застосування у терапевтичному способі лікування організму, людини або тварини.

Автори даного винаходу виявили, що сполуки, визначені у даному винаході, або їх фармацевтично прийнятні солі, або складні ефіри, здатні до гідролізу *in vivo*, є ефективними інгібіторами клітинного циклу (антипроліфераційними агентами), вважають, що дана властивість є наслідком їх інгібіторної активності по відношенню до CDK. Відповідно чекають, що сполуки відповідно до винаходу можуть бути корисними при лікуванні захворювань або медичних станів, опосередованих тільки або частково ферментами CDK, тобто дані сполуки можуть використовуватися для досягнення інгібіторного ефекту по відношенню до CDK у теплокровних тварин, потребуючих такого лікування. Таким чином, сполуки відповідно до винаходу забезпечують спосіб лікування проліферації злоякісних клітин, що характеризується інгібуванням ферментів CDK, тобто дані сполуки можуть використовуватися для продукування антипроліферативного ефекту, опосередованого тільки, або частково інгібуванням CDKs. Вважають, що така сполука відповідно до винаходу має широкий діапазон протиракових властивостей, оскільки CDKs беруть участь у багатьох поширених ракових захворюваннях людини, таких як лейкемія, а також рак грудей, легень, ободової кишки, прямої кишки, шлунку, простати, сечового міхура, підшлункової залози та яєчників. Таким чином, вважають, що сполука відповідно до винаходу має протиракову активність по відношенню до даних ракових захворювань. Крім того, вважають, що сполука відповідно до винаходу може мати активність проти ряду лейкемії, лімфоїдних злоякісних захворювань та твердих пухлин, таких як карциноми та саркоми, у таких тканинах, як печінка, нирки, простата та підшлункова залоза. Вважають, що такі сполуки відповідно до винаходу істотно вповільнюють зростання первинних та рецидивних твердих пухлин, наприклад, ободової кишки, грудей, простати, легень та шкіри. Більш конкретно, вважають, що такі сполуки відповідно до винаходу або їх фармацевтично прийнятні солі, або складні ефіри, здатні до гідролізу *in vivo*, інгібують зростання таких первинних та рецидивних твердих пухлин, які пов'язані з CDKs, особливо тих пухлин, зростання та поширення яких значною мірою залежать від CDKs, включаючи, наприклад, деякі пухлини ободової кишки, грудей, простати, легень, вульви та шкіри.

Далі вважають, що сполука відповідно до даного винаходу може мати активність проти інших проліфераційних захворювань у широкому діапазоні інших хворобливих станів, що включають лейкемію, фібропроліферативні та диференційні порушення, псоріаз, ревматоїдний артрит, саркому Капоші, гемангіому, гострі та хронічні нефропатії, атерому, атеросклероз, артеріальний повторний стеноз, аутоімунні захворювання, гостре та хронічне запалення, кісткові хвороби та очні хвороби з проліферацією судин сітківки.

Таким чином, відповідно до даного аспекту винаходу пропонується сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, або складний ефір, здатний до гідролізу *in vivo*, як визначено вище, для застосування як лікарського препарату; а також застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або складного ефіру, здатного до гідролізу *in vivo*, як визначено вище, у промисловому одержанні лікарського препарату, призначеного для застосування при одержанні інгібіторного ефекту по відношенню до клітинного циклу (антипроліферативного ефекту) у теплокровної тварини, такої, як людина. Особливо, інгібіторний ефект досягається шляхом запобігання входу у S-фазу або розвитку S-фази, у результаті інгібування CDK2, CDK4 і/або CDK6, особливо, CDK2.

У відповідності до наступного аспекту даного винаходу пропонується застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або складного ефіру, здатного до гідролізу *in vivo*, як визначено вище, у промисловому одержанні лікарського препарату, призначеного для застосування при лікуванні ракових захворювань (твердих пухлин та лейкемії), фібропроліферативних та диференційних порушень, псоріазу, ревматоїдного артриту, саркоми Капоши, гемангіоми, гострих та хронічних нефропатій, атероми, атеросклерозу, артеріального повторного стенозу, аутоімунних захворювань, гострого та хронічного запалення, кісткових хвороб та очних хвороб з проліферацією судин сітківки.

У відповідності до наступного аспекту винаходу, пропонується спосіб одержання інгібіторного ефекту по відношенню до клітинного циклу (антипроліферативного ефекту) у теплокровної тварини, такої, як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення згаданої тварині ефективної кількості сполуки, як визначена безпосередньо перед даним абзацом. Особливо, інгібіторний ефект досягається шляхом запобігання входу у S-фазу або розвитку S-фази, у результаті інгібування CDK2, CDK4 і/або CDK6, особливо, CDK2.

Як указано вище, розмір дози, необхідної для лікування або профілактики конкретного клітинно-проліферативного захворювання, необхідно варіювати в залежності від хазяїна, що підлягає лікуванню, способу введення та тяжкості захворювання, що підлягає лікуванню. Передбачена разова доза знаходиться в інтервалі, наприклад, 1-100 мг/кг, переважно 1-50 мг/кг.

CDK-інгібіторна активність, визначена вище, може застосовуватися як самостійна терапія, або може включати, крім сполуки даного винаходу, одну або декілька інших речовин і/або лікувань. Таке об'єднане лікування може бути досягнуте шляхом одночасного, послідовного або роздільного введення індивідуальних компонентів лікування. В області медичної онкології звичайною практикою є застосування поєднання різних форм лікування для кожного пацієнта з раковим захворюванням. У медичній онкології іншим(и) компонентом(компонентами) такого об'єданого лікування, на додаток до лікування інгібіторами клітинного циклу, визначеними вище, можуть бути: хірургія, радіотерапія або хіміотерапія. Така хіміотерапія може охоплювати три основні категорії терапевтичних агентів:

(i) інші агенти, інгібуючі клітинний цикл, механізми дії яких співпадають з механізмами, визначеними вище, або відрізняються від них;

(ii) цитостатичні агенти, такі як антиестрогени (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен), прогестогени (наприклад, ацетат мегестролу), інгібітори ароматаз (наприклад, анастрозол, летразол, воразол, екземестан), антипрогестогени, антиандрогени (наприклад, флутамід, нілутамід, бікалутамід, ацетат ципротерону), агоністи та антагоністи LHRH (наприклад, ацетат гoserеліну, люпролід), інгібітори тестостерон-5 α -дигідроредуктази (наприклад, фінастерид), антиінвазійні агенти (наприклад, інгібітори металопротеїнази, такі як маримастат, та інгібітори функції рецептора урокіназного активатора штатзімогена) та інгібітори функції факторів росту (такі фактори росту включають, наприклад, тромбоцитарний фактор росту та гепатоцитарний фактор росту, а такі інгібітори включають антитіла проти фактора росту, антитіла проти рецептора фактора росту, інгібітори тирозинкінази та інгібітори серин/треонінкінази); і

(iii) антипроліферативні/антинеопластичні лікарські препарати та їх поєднання, що застосовуються у медичній онкології, такі як антиметаболіти (наприклад, антифолати, такі як метотрексат, фторпіримідини, такі як 5-фторурацил, пурин та аналоги аденозину, арабінозид цитозину); протипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни, такі як доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин та ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиноміцин, мітраміцин); похідні платини (наприклад, цисплатин, карбоплатин); алкілюючі агенти (наприклад, азотистий іприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, циклофосфамід, іфосфамід, нітрозасечовини, тіотепа); антимиотичні агенти (наприклад, алкалоїди віпса, такі як вінкрестин, та таксоїди, такі як таксол, таксотер); інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини, такі як етопозид та теніпозид, амсакрин, топотекан). Відповідно до даного аспекту винаходу пропонується фармацевтичний продукт, який включає сполуку формули (I), як визначено вище, і додаткову протипухлинну речовину, як визначено вище, для консолідованого лікування ракового захворювання.

Крім застосування у терапевтичній медицині, сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі можуть також використовуватися як фармакологічні інструменти у розробці та стандартизації аналітичних систем *in vitro* та *in vivo* для оцінки ефектів інгібіторів активності клітинного циклу у лабораторних тварин, таких як кішки, собаки, кролі, мавпи, пацюки та миші, як частина дослідження нових терапевтичних агентів.

До інших, описаних вище фармацевтичних композицій, процесів, способів застосування та промислового виробництва лікарських препаратів також застосовні альтернативні та переважні втілення сполук даного винаходу, описані у даному документі.

Приклади

Далі даний винахід ілюструється за допомогою нижченаведених не обмежуючих прикладів, в яких, якщо не вказано інше:

(i) температури наведені у градусах Цельсія (°C); операції проводять при кімнатній температурі або температурі навколишнього середовища, тобто при температурі в інтервалі 18-25°C;

(ii) органічні розчини сушать над безводним сульфатом магнію; упарювання розчинника здійснюють за допомогою роторного випарника при зниженому тиску (600-4000 Па; 4,5-30 мм рт.ст.) і температурі бані не вище 60°C;

(iii) хроматографія означає флеш-хроматографію на силікагелі; тонкошарову хроматографію (ТСХ) прово-

дять на пластинах з силікагелем; якщо згадується колонка з оксидом кремнію Bond Elut, то мають на увазі колонку, яка містить 10 г або 20 г частинок оксиду кремнію розміром 40 мікрон, причому оксид кремнію міститься в одноразовому шприці об'ємом 60 мл та підтримується пористим диском, шприц одержують від Varian, Harbor City, California, USA під назвою "Mega Bond Elut SI", "Mega Bond Elut" є торговою маркою;

(iv) в основному протікання реакцій відстежують за допомогою ТСХ, а час реакцій наводять тільки для ілюстрації;

(v) кінцеві продукти мають задовільні спектри протонного ядерного магнітного резонансу (ЯМР) і/або мас-спектральні дані;

(vi) виходи наведені тільки для ілюстрації і не є в точності такими, які можуть бути одержані внаслідок ретельно проведеного процесу; одержання повторюють, якщо потрібна більша кількість речовини;

(vii) якщо присутні дані ЯМР, вони наводяться у вигляді значень дельта для основних характеристичних протонів, у мільйонних частках (м.ч.) по відношенню до внутрішнього стандарту тетраметилсилану (TMS), значення визначають при 300 МГц, використовуючи пердейтерій-диметилсульфоксид (DMSO-d₆) як розчинник, якщо не указано інше;

(viii) хімічні символи мають звичайні значення; використовуються одиниці та символи системи СБ;

(ix) співвідношення розчинників приводяться як об'єм : об'єм (об/об); і

(x) мас-спектри знімають при енергії електронів, яка дорівнює 70 електрон-вольт, у режимі хімічної іонізації (CI), використовуючи систему прямого введення; де указано, іонізацію спричиняють електронним ударом (EI), бомбардуванням швидкими атомами (FAB) або електророзпиленням (ESP); наводяться значення m/z; звичайно, наводяться тільки іони, які визначають вихідну масу;

(xi) якщо не обумовлено інше, сполуки, які містять асиметрично заміщений атом вуглецю і/або сірки, не розділяють;

(xii) якщо синтез описують як аналогічний описаному у попередньому прикладі, кількості, що використовуються, є у мілімолярному відношенні еквівалентними кількостям, наведеним у попередньому прикладі;

(xvi) використовуються наступні скорочення: NMP 1-метил-2-піролідинон;

DMF N,N-диметилформамід;

DMFDMA N,N-диметилформаміддиметилацетил; DMSO диметилсульфоксид;

THF тетрагідрофуран; та

E A елементний аналіз.

ПРИКЛАД 1. 2-(3-Хлоранілін)-4-(2-метилімідазо[1,2a]пірид-3-іл)шримідин

Гідрид натрію (236 мг, 60% суспензії у мінеральному маслі, 5,9 ммоль) додають до розчину 3-хлораніліну (496 мг, 4,7 ммоль) у NMP (10 мл) в атмосфері азоту. Суміш перемішують протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища і додають розчин 4-(2-метилімідазо[1,2a]пірид-3-іл)-2-метилтіопіримідину (спосіб 1) (600 мг, 2,3 ммоль) у NMP (2 мл). Суміш нагрівають при 150°C протягом 3 годин. Реакційну суміш залишають охолоджуватися, розбавляють водою та екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать і леткі речовини видаляють упарюванням. Залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (1:1), збільшуючи полярність до етилацетат/метанол (97:3). Очищений продукт розтирають з ефіром та гексаном, відділяють фільтрацією і сушать, одержуючи вказану у заголовку сполуку (159 мг, 21%).

ЯМР: 2,62(с, 3H), 6,98-7,04(м, 2H), 7,12(д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,42(дд, 1H), 7,59-7,64(м, 2H), 8,02(с, 1H), 8,55(д, 1H), 9,72(д, 1H), 9,84(с, 1H).

ПРИКЛАДИ 2-12

Дотримуючись способу прикладу 1 і використовуючи відповідні вихідні речовини, одержують наступні сполуки.

Пр.	Сполука	ЯМР	m/z [МН] ⁺
2	2-(4-Сульфамойланілін)-4-(2-метилімідазо[1,2а]-пірид-3-іл)піримідин	2,64 (с, 3Н), 7,05 (дд, 1Н), 7,15-7,20 (м, 3Н), 7,44 (дд, 1Н), 7,64 (д, 1Н), 7,74 (д, 2Н), 7,92 (д, 2Н), 8,68 (д, 1Н), 9,75 (д, 1Н)	381
3 ¹	2-Анілін-4-(2-метилімідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин	2,64 (с, 3Н), 6,92-7,00 (м, 2Н), 7,08 (д, 1Н), 7,30 (дд, 1Н), 7,40 (дд, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,72 (д, 2Н), 8,50 (д, 1Н), 9,60 (с, 1Н), 9,75 (д, 1Н)	302
4	2-(4-Хлоранілін)-4-(2-метилімідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин	2,75 (с, 3Н), 6,82 (дд, 1Н), 7,01 (д, 1Н), 7,22 (шир.с, 1Н), 7,30 (м, 3Н), 7,60 (м, 2Н), 8,47 (д, 1Н), 9,53 (д, 1Н)	336
5 ¹	2-(3-Хлоранілін)-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин	7,02 (д, 1Н), 7,12 (дд, 1Н), 7,30 (дд, 1Н), 7,42 (д, 1Н), 7,50 (дд, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 8,48 (д, 1Н), 8,61 (с, 1Н), 9,82 (с, 1Н)	322
6 ¹	2-(3,4-Дихлоранілін)-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин	7,15 (дд, 1Н), 7,50 (дд, 2Н), 7,58 (д, 1Н), 7,65 (дд, 1Н), 7,78 (д, 1Н), 8,22 (д, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 9,95 (с, 1Н)	

7	2-(4-Сульфамойланілін)-4-імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин	7,20 (д, 3Н), 7,55 (д, 2Н), 8,80 (д, 3Н), 8,95 (д, 2Н), 8,50 (д, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 10,05 (с, 1Н), 10,10 (д, 1Н)	367
8 ¹	2-(3-Хлор-4-фторанілін)-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин	7,14 (дд, 1Н), 7,32-7,55 (м, 3Н), 7,60 (дд, 1Н), 7,78 (д, 1Н), 8,10 (дд, 1Н), 8,48 (д, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 9,82 (с, 1Н)	340
9	2-(2-Хлоранілін)-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин	7,08 (дд, 1Н), 7,17 (д, 1Н), 7,37 (м, 2Н), 7,48 (дд, 1Н), 7,51 (шир.с, 1Н), 7,62 (д, 1Н), 7,76 (д, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 8,40 (м, 1Н), 9,81 (д, 1Н), 9,94 (дд, 1Н)	322
10	2-(2-Хлор-4-метиланілін)-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин	2,38 (с, 3Н), 6,91 (дд, 1Н), 7,14 (д, 1Н), 7,28 (шир.с, 1Н), 7,38 (м, 2Н), 7,61 (с, 1Н), 7,73 (д, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 8,28 (с, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 9,78 (д, 1Н)	336
11 ¹	2-[4-(3,5-Діоксапіперидин-1-іл)сульфоніланілін]-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин	4,87 (с, 2Н), 5,20 (с, 4Н), 7,16 (дд, 1Н), 7,51 (д, 2Н), 7,75 (д, 1Н), 7,83 (д, 2Н), 7,98 (д, 2Н), 8,50 (д, 1Н), 8,64 (с, 1Н)	439
12 ^{1,2}	2-[4-(2-Діетиламіноетокси)анілін]-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин	0,98 (т, 6Н), 2,50-2,62 (м, 4Н), 2,78-2,82 (м, 2Н), 4,00 (т, 2Н), 6,84 (дд, 2Н), 7,08 (дд, 1Н), 7,38 (д, 1Н), 7,48 (дд, 1Н), 7,60 (с, 2Н), 7,75 (д, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 9,42 (с, 1Н)	403

¹Замість гідриду натрію використовують біс(триметилсиліл)амід натрію (ІМ розчин у THF).

² Продукт очищають хроматографією, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (від 100:0 до 80:20), розтирають з ефіром та гексаном та відділяють фільтрацією.

ПРИКЛАД 13.2-[4-(3-Диметиламіно-2-гідроксипропокси)анілін]-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин

Суміш 4-(3-диметиламіно-2-гідроксипропокси)аніліну (497 мг, 1,76 ммоль) (спосіб 11) та ціанаміду (185 мг,

4,4 ммоль) у NMP (1 мл) нагрівають при 160°C протягом 30 хвилин. Потім додають суміш 3-(3-диметиламінопроп-2-ен-1-ол)імідазо[1,2a]піридин (спосіб 5) (400 мг, 1,76 ммоль) та метоксиду натрію (183 мг, 3,5 ммоль) у 1-бутанолі (10 мл) і одержану суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш залишають охолоджуватися і залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/метанол (97:3, збільшуючи полярність до 90:10), одержуючи вказану у заголовку сполуку (30 мг, 4%).

ЯМР: 2,35(с, 6H), 2,40-2,63(м, 2H), 3,82-4,02(м, 3H), 6,90 (д, 2H), 7,06(дд, 1H), 7,30(д, 1H), 7,50(дд, 1H), 7,59(с, 2H), 7,74 (д, 1H), 8,38(д, 1H), 8,58(с, 1H), 9,42(с, 1H).

m/z: 405 [MH]⁺.

ПРИКЛАДИ 14-15

Дотримуючись способу прикладу 13 та використовуючи відповідні вихідні речовини, одержують наступні сполуки.

Пр.	Сполука	ЯМР	m/z [MH] ⁺
14 ¹	2-[4-(3-Диметиламіно-2-гідроксипропокс)анілін]-4-(2-метилпіразол[2,3a]пірид-3-іл)піримідин	2,20 (с, 6H), 2,26-2,45 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 3,80-3,95 (м, 3H), 4,80 (с, 1H), 6,88 (д, 2H), 7,00 (д, 2H), 7,38 (дд, 1H), 7,60 (д, 2H), 8,38 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,65 (д, 1H), 9,21 (с, 1H)	419
15 ²	2-[4-(3-Диметиламіно-2-гідроксипропокс)анілін]-4-(2-метилімідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	2,63 (с, 3H), 2,80 (с, 6H), 3,12-3,26 (м, 2H), 4,27 (шир. с, 1H), 5,93 (шир. с, 1H), 6,90-7,04 (м, 4H), 7,40 (т, 1H), 7,60 (дд, 2H), 8,45 (д, 1H), 9,45 (с, 1H), 9,73 (д, 1H)	419

¹Продукт очищають хроматографією, елюючи сумішшю дихлорметан/гексан (1:1), збільшуючи полярність до дихлорметан/метанол/триетиламін (96:4:0,5).

²Продукт очищають хроматографією, елюючи сумішшю

дихлорметан/метанол/триетиламін (96:4:0,5), та перекристалізують з суміші ацетонітрил/метанол.

ПРИКЛАДИ 16-36

Наступні приклади сполук одержують, очищають та характеризують за допомогою нижченаведеного загального способу:

Біс(триметилсиліл)амід натрію (2,05 мл 1М розчини у THF, 2,05 ммоль) додають до розчину аніліну (1,65 ммоль) у NMP (1,5 мл) в атмосфері азоту. Суміш перемішують протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища і додають розчин 4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)-2-метилтіопіримідину (спосіб 4) (200 мг, 0,83 ммоль) у NMP (1 мл). Реакційну суміш нагрівають при 150°C протягом 2,5 годин. Розчинник і леткі речовини видаляють упарюванням і залишок очищають хроматографією, елюючи етилацетатом, потім сумішшю етилацетат/метанол (97:3) і у кінці сумішшю етилацетат/метанол (97:3). Продукти реакції характеризують методом ВЕРХ на колонці 4,6 мм x 10 см Hichrom RPB 100A, елюючи сумішшю вода/ацетонітрил/мурашина кислота (95:5:0,1) протягом 1,5 хвилин, потім в умовах 10-хвилинного градієнта доводять до 5:95:0,1) з швидкістю потоку 1,0 мл/хвилину, детектують при 254 нм (ширина смуги 10 нм).

Приклад	Сполука	ВЕРХ, час утрим., (хв.)	m/z [МН] ⁺
16	2-Анілін-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)-піримідин	7,26	288
17	2-(2-Фторанілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл) піримідин	7,26	306
18	2-(3-Броманілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл) піримідин	8,30	368
19	2-(3-Фторанілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл) піримідин	7,70	306
20	2-(3-Метоксіанілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл) піримідин	7,39	318
21	2-(3-Метилтіоанілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл) піримідин	7,98	334
22	2-(3-Ацетиланілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл) піримідин	7,13	330
23	2-(3-Етиланілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл) піримідин	8,11	316
24	2-(4-Фторанілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл) піримідин	7,47	306
25	2-(4-Хлоранілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл) піримідин	8,15	322
26	2-(4-Метоксіанілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл) піримідин	7,02	318
27	2-(4-Бензилоксіанілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл) піримідин	8,65	394
28	2-[4-(Анілінсульфоніл)анілін]-4-імідазо[1,2a] пірид-3-іл) піримідин	7,79	443
29	2-(4-Мезиланілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл) піримідин	6,84	366
30	2-(4-Метилтіоанілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл) піримідин	7,89	334

31	2-(4-Метиланілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	7,65	302
32	2-(3-Сульфамойланилін)-4-(імідазо-[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	6,30	367
33	2-[4-(Піримід-2-іламіносальфоніл)-анілін]-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)-піримідин	6,72	445
34	2-(4-Феноксіанілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	8,86	380
35	2-(3-Метиланілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	7,63	302
36	2-(Індан-5-іламіно)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	8,20	328

ПРИКЛАД 37. 2-(3-Хлоранілін)-4-(2,5-диметилімідазо-[1,2a]пірид-3-іл)піримідин

2-Метилтіо-4-(2,5-диметилімідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин (спосіб 14) (200 мг, 0,74 ммоль) додають до розчину 3-хлораніліну (0,16 мл, 1,48 ммоль) та гідриду натрію (60 мг, 1,48 ммоль) у NMP (1 мл) в атмосфері азоту. Суміш нагрівають при 150°C протягом 4 годин і потім залишають охолоджуватися. Неочищену реакційну суміш завантажують на колонку Bond Elut, елюють дихлорметаном для видалення NMP і потім сумішшю дихлорметан/метанол/метиламін (75:20:5) елюють продукт. Продукт додатково очищують хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (8:2) і потім етилацетатом, одержуючи вказану у заголовку сполуку (22 мг, 9%).

ЯМР: 2,27 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 7,01(д, 1H), 7,12(д, 1H), 7,30(м, 2H), 7,56(д, 1H), 7,62(д, 1H), 8,57(д, 1H), 9,41(с, 1H), 9,83(с, 1H); m/z: 350 [M]⁺.

ПРИКЛАД 38

Дотримуючись способу прикладу 37 та використовуючи відповідні вихідні речовини, одержують наступні сполуки.

Пр.	Сполука	ЯМР	m/z [M] ⁺
38	2-(3-Хлоранілін)-4-(2-метилпіразол [2,3a]пірид-3-іл)-піримідин	2,64 (с, 3H), 6,95-7,03 (м, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,44 (дп, 1H), 7,58-7,64 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 9,72 (д, 1H), 9,84 (с, 1H)	336

ПРИКЛАД 39. 2-[4-метилсульфамойл)анілін]-4-(імідазо-[1,2a]пірид-3-іл)піримідин

Толуол (4 мл) додають до суміші трис(добензиденацетон)дипаладію(0) (24 мг, 0,026 ммоль), 2,2'-біс(дифенілфосфін)-1,Г-бінафтилу (21 мг, 0,034 ммоль), 2-хлор-4-(імідазо-[1,2a]пірид-3-іл)піримідину (спосіб 20; 150 мг, 0,652 ммоль) та 4-(N-метилсульфамойл)аніліну (спосіб 23; 135 мг, 0,725 ммоль) в атмосфері азоту. Колбу вакуумують та заповнюють азотом, додають трет-бутоксид натрію (140 мг, 1,46 ммоль) і колбу знову вакуумують та заповнюють азотом. Суміш нагрівають при 100°C протягом 3 годин і потім залишають охолоджуватися. Суміш розбавляють етилацетатом та промивають водою. Органічну фазу відділяють, сушать та леткі речовини видаляють упарюванням. Залишок очищують хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/метанол (100:0, із збільшенням полярності до 97:3), одержуючи 15 мг вказаної у заголовку сполуки, (60%).

ЯМР: 2,42(д, 3H), 7,25-7,10(м, 2H), 7,62-7,45(м, 2H), 7,79-7,70(м, 3H), 7,98(д, 2H), 8,50(д, 1H), 8,62(с, 1H); m/z: 381 [M]⁺.

ПРИКЛАДИ 40-44

Дотримуючись способу прикладу 39 та використовуючи відповідні вихідні речовини, одержують наступні сполуки.

Пр.	Сполука	ЯМР	m/z [MН] ⁺	Вихідна речовина
40 ¹	2-[4-[N-(2-Метоксиетил)-сульфамойл]анілін]-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин	2,90 (кв, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,28-3,30 (м, 2H), 7,16 (дд, 1H), 7,48-7,54 (м, 3H), 7,71-7,80 (м, 3H), 7,95 (д, 2H), 8,50 (д, 1H), 8,62 (с, 1H)	425	Спосіб 24
41 ²	2-[4-(N-Пропілсульфамойл)анілін]-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)-піримідин	0,80 (т, 3H), 1,34-1,42 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 2H), 7,15 (дд, 1H), 7,17 (дд, 1H), 7,55-7,48 (м, 2H), 7,70-7,79 (м, 3H), 7,95 (д, 2H), 8,50 (д, 1H), 8,63 (с, 1H)	409	Спосіб 25
42	2-[4-(N-Циклопропіл-сульфамойл)анілін]-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин	0,00-0,05 (м, 2H), 0,09-0,12 (м, 2H), 1,70-1,75 (м, 1H), 6,79 (дд, 1H), 7,10-7,15 (м, 2H), 7,32-7,42 (м, 4H), 7,60 (д, 2H), 8,12 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 9,75 (с, 1H)	405 [M-H] ⁻	Спосіб 26
43	2-[4-(N,N-Диметилкарбамоїл)анілін]-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)-піримідин	2,98 (с, 6H), 7,10 (дд, 1H), 7,38-7,50 (м, 3H), 7,72-7,82 (м, 3H), 8,45 (д, 1H), 8,61 (с, 1H), 9,82 (с, 1H)	359	
44 ³	2-[4-(N-Метилкарбамоїл)анілін]-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)-піримідин	2,78 (д, 3H), 7,15 (дд, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,75-7,82 (м, 5H), 8,24 (д, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,62 (с, 1H), 9,90 (с, 1H)	345	

¹Продукт очищують хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (70:30) із збільшенням полярності до (0:100).

²Продукт очищують хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (50:50) із збільшенням полярності до етилацетат/метанол (95:5).

³Продукт очищують хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (80:20) із збільшенням полярності до етилацетат/метанол (90:10).

ПРИКЛАД 45. 2-[4-N-(3-Гідроксипропіл)сульфамойл]анілін]-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин

2-Анілін-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин (приклад 16; 100 мг, 0,347 ммоль) розчиняють у тіонілхлориді (4 мл) і суміш охолоджують до 5°C. Додають хлорсульфонову кислоту (0,06 мл, 0,90 ммоль) і суміш перемішують при 5°C протягом 30 хвилин, потім залишають нагріватися до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 60 хвилин. Потім суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Леткі речовини видаляють упарюванням і залишок піддають азеотропній перегонці з толуолом. До залишку додають 3-амінопропанол (3 мл) і суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин. Суміш очищують хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (50:50) із збільшенням полярності до етилацетат/метанол (85:15). 60мг (41%). ЯМР: 1,45-1,56(м, 2H), 2,79(кв, 2H), 3,35(кв, 2H), 4,39(т, 1H), 7,15(дд, 1H), 7,31(т, 1H), 7,45-7,54(м, 2H), 7,70-7,79(м, 3H), 7,95(д, 2H), 8,50(д, 1H), 8,62(с, 1H); m/z: 423 [N-H]⁺

ПРИКЛАДИ 46-50

Дотримуючись способу прикладу 45 та використовуючи відповідні вихідні речовини, одержують наступні сполуки.

Пр.	Сполука	ЯМР	m/z [MH] ⁺
46	2-{4-[N-(Циклопропілметил)-сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)-піримідин	0,00-0,04 (м, 2H), 0,25-0,32 (м, 2H), 0,70-0,78 (м, 1H), 2,60 (т, 2H), 7,10 (дд, 1H), 7,28-7,42 (м, 3H), 7,68-7,75 (м, 3H), 7,87 (д, 2H), 8,42 (д, 1H), 8,60 (с, 1H)	421
47	2-{4-[N-(5-Гідроксипентил)-сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)-піримідин	1,18-1,40 (м, 8H), 2,70 (т, 2H), 4,25 (шир.с, 1H), 7,15 (дд, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,70-7,78 (м, 3H), 7,95 (д, 2H), 8,50 (д, 1H), 8,62 (с, 1H)	453
48	2-(4-{N-[2-(1-Метилпіролідин-2-іл)етил]сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	1,18-1,25 (м, 2H), 1,48-1,58 (м, 2H), 1,60-1,70 (м, 1H), 1,90-2,00 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,70-2,85 (м, 4H), 7,15 (дд, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,48-7,53 (м, 2H), 7,70-7,80 (м, 3H), 7,95 (д, 2H), 8,50 (д, 1H), 8,63 (с, 1H)	476 [M-H] ⁻
49	2-{4-[N-(3-Діетиламінопропіл)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)-піримідин	0,86 (т, 6H), 1,42 (кв, 2H), 2,30 (кв, 4H), 2,38-2,42 (м, 2H), 2,75 (кв, 2H), 7,15 (дд, 1H), 7,42-7,55 (м, 2H), 7,70-7,80 (м, 3H), 7,95 (д, 2H), 8,50 (д, 1H), 8,65 (с, 1H)	480
50	2-{4-[N-(2-Ізопропіламіноетил)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	0,87 (с, 3H), 0,90 (с, 3H), 2,46-2,50 (м, 2H), 2,58 (кв, 2H), 2,80 (т, 2H), 7,18 (дд, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,70-7,80 (м, 3H), 7,95 (д, 2H), 8,50 (д, 1H), 8,62 (с, 1H)	452

¹Продукт очищають хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (70:30) із збільшенням полярності до (0:100).

²Продукт очищають хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (50:50) із збільшенням полярності до етилацетат/метанол (95:5).

³Продукт очищають хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (80:20) із збільшенням полярності до етилацетат/метанол (90:10).

ПРИКЛАД 51. 2-(4-{N[3-(2-Оксопіролідин-1-іл)пропіл]-сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин

2-Анілін-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин (приклад 16; 100 мг, 0,347 ммоль) розчиняють у тіонілхлориді (3 мл) та суміш охолоджують до 5°C. Додають хлорсульфонову кислоту (0,06 мл, 0,90 ммоль) і суміш перемішують 30 хвилин при 5°C, залишають нагріватися до температури навколишнього середовища та перемішують 60 хвилин. Потім суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Леткі речовини видаляють упарюванням і залишок піддають азеотропній перегонці з толуолом. До залишку додають піридин (3 мл) та 3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіламін (3 мл), суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом однієї години. Суміш очищають хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (50:50) із збільшенням полярності до етилацетат/метанол (80:20); 60 мг (36%). ЯМР: 1,51-1,60(м, 2H), 1,80-1,90(м, 2H), 2,13(т, 2H), 2,70(т, 2H), 3,10(т, 2H), 3,20(т, 2H), 7,16(дд, 1H), 7,48-7,55(м, 2H), 7,70-7,80(м, 3H), 7,95(д, 2H), 8,50(д, 1H), 8,62 (с, 1H); m/z: 492 [MH]⁺.

ПРИКЛАДИ 52-70

Дотримуючись способу прикладу 45 та використовуючи відповідні вихідні речовини, одержують наступні сполуки.

Пр.	Сполука	ЯМР	m/z [MH] ⁺
52	2-{4-[N-(3-Метоксипропіл)-сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	1,55-1,62 (м, 2H), 2,75-2,81 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 3,23-3,28 (м, 2H), 7,15 (дд, 1H), 7,38 (т, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,70-7,80 (м, 3H), 7,96 (д, 2H), 8,50 (д, 1H), 8,62 (с, 1H)	439
53	2-{4-[N-(3-Ізолпропіламінопропіл)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	1,48 (т, 2H), 1,88 (д, 6H), 2,42 (т, 2H), 2,59 (м, 1H), 2,79 (т, 2H), 7,15 (дд, 1H), 7,48-7,55 (м, 2H), 7,70-7,80 (м, 3H), 7,95 (д, 2H), 8,50 (д, 1H), 8,62 (с, 1H)	466
54	2-{4-[N-(3-Імідазол-1-ілпропіл)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	1,80 (м, 2H), 2,70 (кв, 2H), 3,94 (т, 2H), 6,82 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,14 (дд, 1H), 7,48-7,52 (м, 4H), 7,70 (д, 2H), 7,78 (д, 1H), 7,98 (д, 2H), 8,50 (д, 1H), 8,62 (с, 1H)	473 [M-H] ⁻
55 ¹	2-{4-[N-(3-Диметиламінопропіл)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	1,48 (т, 2H), 2,02 (с, 6H), 2,12 (т, 2H), 2,78 (т, 2H), 7,15 (дд, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,48-7,57 (м, 2H), 7,72 (д, 2H), 7,78 (д, 1H), 7,98 (д, 2H), 8,50 (д, 1H), 8,62 (с, 1H)	452
56	2-{4-[N-(3-Морфолінпропіл)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)-піримідин	1,52 (т, 2H), 2,18-2,22 (м, 6H), 2,78 (т, 2H), 3,43-3,48 (м, 4H), 7,15 (дд, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,48-7,55 (м, 2H), 7,74 (д, 2H), 7,78 (д, 1H), 7,98 (д, 2H), 8,50 (д, 1H), 8,62 (с, 1H)	494

57 ¹	2-{4-[N-(3-Амінопропіл)-сульфамойл]анілін}-4-(імідазо [1,2a]пірид-3-іл)-піримідин	1,38-1,45 (м, 4Н), 2,79 (т, 2Н), 7,15 (дд, 1Н), 7,48-7,56 (м, 2Н), 7,60-7,64 (м, 1Н), 7,72 (д, 2Н), 7,79 (д, 1Н), 7,98 (д, 2Н), 8,50 (д, 1Н), 8,62 (с, 1Н)	424
58 ¹	2-(4-{N-[2-(2-Гідроксietiламіно)етил]сульфамойл}анілін)-4-(імідазо[1,2a]-пірид-3-іл)піримідин	2,75 (т, 2Н), 2,86-2,90 (м, 2Н), 3,54 (т, 2Н), 3,60 (т, 2Н), 7,08 (д, 2Н), 7,18 (дд, 1Н), 7,42-7,55 (м, 2Н), 7,75-7,80 (м, 3Н), 8,00 (д, 2Н), 8,52 (д, 1Н), 8,62 (с, 1Н)	454
59 ²	2-{4-[N-(2-Імідазол-4-ілетил)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	3,10 (т, 2Н), 3,95 (т, 2Н), 7,10 (д, 2Н), 7,40 (с, 2Н), 7,50 (д, 2Н), 7,58 (д, 2Н), 7,69 (д, 2Н), 7,75 (д, 1Н), 8,45 (д, 1Н), 8,60 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 9,75 (с, 1Н), 10,1 (с, 1Н)	
60 ¹	2-{4-[N-(3-Метиламінопропіл)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо [1,2a]пірид-3-іл)піримідин	1,70-1,78 (м, 2Н), 2,66 (с, 3Н), 2,90 (т, 2Н), 3,00 (т, 2Н), 7,08 (д, 2Н), 7,18 (т, 1Н), 7,44 (д, 2Н), 7,51 (м, 1Н), 7,70-7,80 (м, 3Н), 8,02 (д, 1Н), 8,52 (д, 1Н), 8,63 (с, 1Н)	436 [М-Н] ⁺
61 ¹	2-{4-[N-(2-Піперазин-1-ілетил)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	2,30 (т, 2Н), 2,40-2,43 (м, 4Н), 2,59 (т, 2Н), 2,83-2,90 (м, 4Н), 7,18 (дд, 1Н), 7,49-7,55 (м, 2Н), 7,68 (д, 2Н), 7,78 (д, 1Н), 8,02 (д, 2Н), 8,50 (д, 1Н), 8,62 (с, 1Н)	
62 ¹	2-(4-{N-[3-(4-Метилпіперазин-1-іл)пропіл]сульфамойл}анілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	1,49 (м, 2Н), 2,10 (с, 3Н), 2,15-2,25 (м, 8Н), 2,78 (кв, 2Н), 3,25-3,29 (м, 2Н), 7,18 (дд, 1Н), 7,40 (дд, 1Н), 7,50 (д, 2Н), 7,75 (д, 2Н), 8,80 (д, 1Н), 7,95 (д, 1Н), 8,52 (д, 1Н), 8,65 (с, 1Н)	507
63 ¹	2-(4-{N-[2-(2-Діетиламіноетиламіно)етил]сульфамойл}анілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	0,93 (т, 6Н), 2,40-2,58 (м, 4Н), 2,62 (т, 2Н), 2,84 (т, 2Н), 3,20-3,40 (м, 4Н), 7,10 (д, 1Н), 7,18 (дд, 1Н), 7,42-7,50 (м, 3Н), 7,72-7,80 (м, 3Н), 7,98 (д, 2Н), 8,50 (д, 1Н), 8,62 (с, 1Н)	509
64 ¹	2-(4-[N-(2,3-Дигідроксипропіл)сульфамойл]анілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	2,66 (м, 1Н), 2,86 (м, 1Н), 3,21-3,30 (м, 2Н), 3,46 (м, 1Н), 4,49 (т, 1Н), 4,70 (д, 1Н), 7,18 (дд, 1Н), 7,24 (дд, 1Н), 7,48-7,52 (м, 2Н), 7,70-7,80 (м, 3Н), 7,98 (д, 2Н), 8,50 (д, 1Н), 8,62 (с, 1Н)	441
65	2-{4-[N-(2-Диметиламіноетил)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	2,08 (с, 6Н), 2,24 (т, 2Н), 2,82 (т, 2Н), 1,7 (дд, 1Н), 7,30 (с, 1Н), 7,44-7,54 (м, 2Н), 7,70-7,80 (м, 3Н), 7,95 (д, 2Н), 8,50 (д, 1Н), 8,63 (с, 1Н)	438
66	2-{4-[N-(2-Морфолінетил)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	2,34-2,45 (м, 6Н), 2,87-2,95 (м, 2Н), 3,46-3,60 (м, 4Н), 7,09 (д, 2Н), 7,18 (дд, 1Н), 7,42-7,50 (м, 3Н), 7,74-7,80 (м, 2Н), 7,98 (д, 2Н), 8,50 (д, 1Н), 8,62 (с, 1Н)	478 [М-Н] ⁺

67	2-{4-[N-(2-Піролідин-1-ілетил)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	1,64-1,74 (м, 4Н), 2,52-2,64 (м, 6Н), 2,87-2,92 (м, 2Н), 7,18 (дд, 1Н), 7,44-7,54 (м, 3Н), 7,72-7,80 (м, 3Н), 7,98 (д, 2Н), 8,50 (д, 1Н), 8,62 (с, 1Н)	464
68	2-{4-[N-(2-Метиламіноетил)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	2,61-2,64 (м, 2Н), 2,68 (с, 3Н), 2,90 (т, 2Н), 7,18 (дд, 1Н), 7,48-7,58 (м, 2Н), 7,68-7,78 (м, 4Н), 7,95 (д, 1Н), 8,00 (д, 1Н), 8,51 (д, 2Н), 8,64 (с, 1Н)	424
69	2-{4-[N-(2-Піперидин-1-ілетил)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	1,28-1,40 (м, 2Н), 1,40-1,58 (м, 4Н), 2,20-2,50 (м, 6Н), 2,84-2,92 (м, 2Н), 7,18 (дд, 1Н), 7,48-7,53 (д, 2Н), 7,72-7,80 (м, 3Н), 7,98 (д, 2Н), 8,50 (д, 1Н), 8,62 (с, 1Н)	478
70	2-{4-[N-(2-Діетиламіноетил)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	0,86 (т, 6Н), 2,32-2,42 (м, 6Н), 2,79 (т, 2Н), 7,18 (дд, 1Н), 7,23 (с, 1Н), 7,48-7,52 (м, 2Н), 7,70-7,80 (м, 3Н), 7,98 (д, 2Н), 8,50 (д, 1Н), 8,62 (с, 1Н)	466

¹Продукт очищують хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/метанол (100:0) із збільшенням полярності до (70:30).

²Продукт виділяють без хроматографії, шляхом розтирання з реакційної суміші з дихлорметаном та метанолом.

ПРИКЛАД 71. 2-{4-N-(3-Імідазол-1-ілпропіл)карбамойл}-аніліно}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин

До суміші 2-аміно-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідину (спосіб 22; 200 мг, 0,95 ммоль), 1-[3-(4-бромбензошаміно)-пропіл]імідазолу (спосіб 27; 350 мг, 1,14 ммоль), трис(добензиденацетон)дипаладію(0) (43 мг, 0,047 ммоль) та 2,2'-біс(дифенілфосфін)-1, Г-бінафтилу (28 мг, 0,046 ммоль) додають толуол (10 мл) в атмосфері азоту. Додають трет-бутоксид натрію (218 мг, 0,0023 ммоль), реакційну суміш ретельно продувають азотом і потім нагрівають при 100°C протягом 24 годин. Леткі речовини видаляють упарюванням і залишок очищують хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (50:50) із збільшенням полярності до етилацетат/метанол (95:5), одержуючи вказану у заголовку сполуку, 99мг (24%). ЯМР: 1,90-2,00(м, 2Н), 3,22(кв, 2Н), 4,02(т, 2Н), 6,86(с, 1Н), 7,16(дд, 1Н), 7,21(с, 1Н), 7,42-7,55(м, 2Н), 6,80(с, 3Н), 7,78(д, 1Н), 7,83(д, 4Н), 8,38(т, 1Н), 8,48(д, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 9,92(с, 1Н); m/z: 439 [МН]⁺.

ПРИКЛАДИ 72-74

Дотримуючись способу прикладу 71 та використовуючи відповідні вихідні речовини, одержують наступні сполуки.

Пр.	Сполука	ЯМР	m/z [МН] ⁺	Вихідна речовина
72 ¹	2-(4-{N-[3-(2-Оксопіролідин-1-іл)пропіл]карбамойл}анілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	1,70 (хин, 2Н), 1,90 (хин, 2Н), 2,21 (т, 2Н), 3,18-3,24 (м, 4Н), 3,30-3,38 (м, 2Н), 7,15 (дд, 1Н), 7,42-7,52 (м, 2Н), 7,78 (д, 1Н), 7,82 (с, 4Н), 8,27 (т, 1Н), 8,49 (д, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 9,90 (с, 1Н)	456	Спосіб 28
73 ²	2-{3-Хлор-4-[N-(2-метоксіетил)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	3,00 (кв, 2Н), 3,12 (с, 3Н), 3,25-3,30 (м, 2Н), 7,18 (дд, 1Н), 7,50-7,58 (м, 2Н), 7,68 (т, 1Н), 7,75-7,80 (м, 2Н), 7,87 (с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 8,55 (д, 1Н), 8,64 (с, 1Н)	459	
74 ³	2-[3-Хлор-4-(N-пропілсульфамойл)анілін]-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	0,80 (т, 3Н), 1,38 (м, 2Н), 2,79 (кв, 2Н), 7,18 (дд, 1Н), 7,48-7,55 (м, 2Н), 7,66 (дд, 1Н), 7,78 (дд, 2Н), 7,92 (д, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 8,55 (д, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 10,10 (д, 1Н), 10,26 (с, 1Н)	443	

¹Реакційну суміш нагрівають при 100°C протягом 48 годин та очищують хроматографією, елюючи суміш-

шю дихлорметан/метанол (90:10).

² Вихідною речовиною є 2,4-дихлор-1-(2-метоксietилсульфамойл)бензол (спосіб 29)

³ Вихідною речовиною є 2,4-дихлор-1-(1-пропілсульфамойл)бензол (спосіб 30) ПРИКЛАД 75.2-(3-Метил-4-сульфамойланілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл) піримідин

2-(3-Метиланілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин (приклад 35; 80 мг, 0,266 ммоль) обробляють, як описано у прикладі 45, але використовують 2М етанольний розчин аміаку, одержуючи вказану у заголовку сполуку (6 мг, 17%).

ЯМР: 2,60(с, 3H), 6,95-7,20(м, 4H), 7,46-7,50(м, 2H), 7,70-7,80(м, 4H), 8,50(д, 1H), 8,62(с, 1H), 9,87(с, 1H); m/z: 381 [MH]⁺.

ПРИКЛАДИ 76-78

Дотримуючись способу прикладу 75 та використовуючи відповідні вихідні речовини, одержують наступні сполуки.

Пр.	Сполука	ЯМР	m/z [MH] ⁺
76	2-{3-Метил-4-[N-(2-метоксietил)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	2,55(с, 3H), 2,91(кв, 2H), 3,11(с, 3H), 3,22(т, 2H), 7,12(д, 1H), 7,44-7,55(м, 3H), 7,74-7,80(м, 4H), 8,50(д, 1H), 8,62(с, 1H), 9,98(с, 1H)	439
77	2-{3-Метил-4-[N-(3-морфолінпропіл)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)-піримідин	1,49(м, 2H), 2,13-2,20(м, 4H), 3,24-3,32(м, 2H), 2,58(с, 3H), 2,80(т, 2H), 3,42-3,48(м, 4H), 7,12(д, 1H), 7,48-7,53(м, 2H), 7,75-7,80(м, 4H), 8,50(д, 1H), 8,62(с, 1H)	508
78	2-{3-Метил-4-[N-(2-морфолінетил)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	2,18-2,21(м, 4H), 2,30-3,38(м, 2H), 2,59(с, 3H), 2,87(т, 2H), 3,42-3,48(м, 4H), 7,12(д, 1H), 7,42-7,55(м, 3H), 7,75-7,80(м, 4H), 8,50(д, 1H), 8,62(с, 1H), 9,98(с, 1H)	494

Приклад 79. 5-Бром-2-(4-сульфамойланілін)-4-(імідазо[1,2a] пірид-3-іл)піримідин

2-Анілін-5-бром-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин (приклад 97; 73 мг, 0,2 ммоль) обробляють, як описано у прикладі 45, але використовують 2М етанольний розчин аміаку, одержуючи вказану у заголовку сполуку (18 мг, 21%).

ЯМР: 7,12(д, 1H), 7,19(с, 2H), 7,53(д, 2H), 7,72(д, 2H), 7,79(д, 1H), 7,84(д, 2H), 8,76(с, 1H), 8,78(с, 1H), 9,62(с, 1H); m/z: 445 [MH]⁺.

ПРИКЛАДИ 80-81

Дотримуючись способу прикладу 79 та використовуючи відповідні вихідні речовини, одержують наступні сполуки.

Пр.	Сполука	ЯМР	m/z [MH] ⁺
80	5-Бром-2-{4-[N-(2-метоксietил)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	2,90(м, 2H), 3,18(с, 3H), 3,28(кв, 2H), 7,10(д, 1H), 7,48-7,58(м, 2H), 7,70(д, 2H), 7,79(д, 1H), 7,86(д, 2H), 8,76(с, 1H), 8,78(с, 1H), 9,60(д, 1H)	503
81	5-Бром-2-{4-[N-(2-диметил-аміноетил)сульфамойл]анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	2,06(с, 6H), 2,25(т, 2H), 2,82(т, 2H), 7,15(д, 1H), 7,30(с, 1H), 7,55(д, 1H), 7,72(д, 2H), 7,80(д, 1H), 7,90(д, 2H), 8,75(с, 1H), 9,80(с, 1H), 9,65(д, 1H), 10,28(с, 1H)	516
82 ¹	5-Бром-2-{4-[N-(3-диметил-амінопропіл)сульфамойл]-анілін}-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	1,70-1,80(м, 2H), 1,87-1,98(м, 2H), 2,62(д, 6H), 2,79(кв, 2H), 7,12(д, 1H), 7,55(д, 1H), 7,59(д, 1H), 7,70(д, 2H), 7,79(д, 1H), 7,90(д, 2H), 8,78(с, 1H), 8,79(с, 1H), 9,64(д, 1H), 10,32(с, 1H)	530

¹Продукт очищають хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (50:50) із збільшенням полярності до етилацетат/метанол (70:30).

ПРИКЛАД 83. 2-(4-N-(2-Метоксietил)сульфамойл)анілін}-4-(5-бромімідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин

2-Анілін-4-(5-бромімідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин (приклад 98; 70 мг, 0,2 ммоль) обробляють 2-метоксietиламіном в умовах, описаних у прикладі 51, одержуючи вказану у заголовку сполуку, 23 мг (25%). ¹Я ЯМР: 2,90(кв, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,26-3,29(м, 2H), 7,49-7,54(м, 2H), 7,60(дд, 1H), 7,74-7,78(м, 3H), 7,90(д, 1H), 8,54(д, 1H), 8,62(с, 1H); m/z: 503 [MH]⁺

ПРИКЛАД 84. 2-(4-N-(2-Метоксietил)сульфамойл)анілін}-4-(5-фенілтіоімідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин

Гідрид натрію (80 мг 60% суспензії у мінеральному маслі, 2,0 ммоль) додають до розчину тіофенолу (0,102 мл, 1,0 ммоль) у NMP (4 мл) і суміш перемішують протягом 30 хвилин. Додають 2-(4-(K-(2-метоксietил)сульфамойл)анілін)-4-(5-бромімідазо[1,2a]-пірид-3-іл)піримідин (приклад 83; 100 мг, 0,19 ммоль) у NMP (1 мл) і суміш нагрівають при 150 °C протягом 18 годин. Суміш залишають охолоджуватися, розбавляють водою та екстрагують етилацетатом. Екстракти промивають водою, сушать і леткі речовини видаляють упарюванням. Залишок розтирають з ефіром та відділяють фільтрацією, одержуючи вказану у заголовку сполуку, 20 мг (20%). ЯМР: 2,85(кв, 2H), 3,15(с, 3H),

3,24(кв, 2H), 7,10-7,30(м, 5H), 7,38(д, 1H), 7,46(дд, ш), 7,52(д, ш), 7,75 (д, 2H), 7,79(д, 1H), 7,92(д, 2H), 8,54(д, ш), 8,66(с, 1H); m/z: 533 [MH]⁺.

ПРИКЛАДИ 85-88

Дотримуючись способу прикладу 84 та використовуючи відповідні вихідні речовини, одержують наступні сполуки.

Пр.	Сполука	ЯМР	m/z [MH] ⁺
85 ¹	2-{4-[N-(2-Метоксietил)сульфамойл]анілін}-4-{5-етилтіоімідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	1,18(т, 3H), 2,84-2,95(м, 4H), 3,18(с, 3H), 3,26-3,30(м, 2H), 7,49-7,58(м, 3H), 7,71-7,79(м, 4H), 7,90(д, 2H), 8,50-8,55(м, 1H), 8,60(с, 1H), 8,89(с, 1H)	485
86 ¹	2-{4-[N-(2-Метоксietил)сульфамойл]анілін}-4-[5-(2-гідроксietилтіо)імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	2,90(т, 2H), 3,05(т, 2H), 3,20(с, 3H), 3,32(т, 2H), 3,60(кв, 2H), 5,00(т, 1H), 7,45(дд, 1H), 7,50(д, 1H), 7,58(д, 1H), 7,70-7,79(м, 3H), 7,95(д, 2H), 8,50(д, 1H), 8,59(с, 1H), 9,95(с, 1H), 10,05(с, 1H)	501
87 ²	2-{4-[N-(2-Метоксietил)сульфамойл]анілін}-4-[5-(тіен-2-ілтіо)імідазо[1,2a]-пірид-3-іл)піримідин	2,90(м, 2H), 3,15(с, 3H), 3,24(кв, 2H), 7,08-7,10(м, 1H), 7,32(д, 1H), 7,42(д, 1H), 7,50(д, 1H), 7,70-7,80(м, 4H), 7,94(д, 2H), 8,52(д, 1H), 8,63(с, 1H)	539
88 ³	2-{4-[N-(2-Метоксietил)сульфамойл]анілін}-4-[5-(2-диметиламіноетилтіо)імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин	2,15(с, 6H), 2,40-2,50(м, 2H), 2,90(кв, 2H), 3,09(т, 2H), 3,20(с, 3H), 3,28-3,32(м, 2H), 7,48-7,58(м, 3H), 7,72-7,80(м, 3H), 7,95(д, 2H), 8,51(д, 1H), 8,60(с, 1H), 9,90(с, 1H), 10,11(с, 1H)	528

¹Продукт очищають хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/метанол (100:0) із збільшенням полярності до (95:5).

²Продукт очищають хроматографією, елюючи етилацетатом.

³Продукт очищають хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/метанол (100:0) із збільшенням полярності до (70:30).

ПРИКЛАД 89. 2-(4-N-(2-Метоксietил)сульфамойл)анілін}-4-(5-ціаноімідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин

2-{4-[M-(2-Метоксietил)сульфамойл]анілін}-4-(5-бромімідазо[1,2a]пірид-3-іл) піримідин (приклад 83; 87 мг, 0,17 ммоль), ціанід тетраетиламонію (27 мг, 0,17 ммоль), дифенілфосфінфероцен (23 мг, 0,03 ммоль), ціанід міді(I) (62 мг, 0,7 ммоль) та трис(добензиденацетон)дипаладій(0) (7 мг, 0,008 ммоль) у безводному діоксані (6 мл): ретельно продувають азотом та кип'ятять із зворотним холодильником протягом 48 годин.

Леткі речовини видаляють упарюванням та залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (50:50) із збільшенням полярності до (0:100), одержуючи вказану у заголовку сполуку, 16 мг (21 %). ЯМР: 2,90(кв, 2H), 3,15(с, 3H), 3,25-3,30 (м, 2H), 7,42(дд, 1H), 7,58(д, 1H), 7,72-7,78(м, 3H), 7,90-7,98(м, 3H), 8,59(д, 1H), 8,40 (с, 1H), 10,23(с, 1H), 10,53 (с, 1H); m/z: 447 [MH]⁺.

ПРИКЛАД 90. 2-{4-[N-(3-Диметиламінопрошл)сульфамойл]анілін}-4-{5-бромімідазо[1,2a] пірид-3-іл)піримідин

2-Анілін-4-(5-бромімідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин (приклад 98; 200 мг, 0,52 ммоль) обробляють, як описано у прикладі 45, але використовують 3-диметиламінопропіламін, одержуючи вказану у заголовку сполуку (92 мг, 34%). ЯМР: 1,48-1,58(м, 2H), 2,10(с, 6H), 2,20-2,28(м, 2H), 2,72-2,80(м, 2H), 7,08(д, 1H), 7,40-7,48 (м, 2H), 7,51(д, 1H), 7,61(дд, 1H), 7,71-7,78(м, 3H), 7,90(д, 2H), 8,55(д, 1H), 8,64 (с, 1H); m/z: 530 [MH]⁺.

ПРИКЛАД 91. 5-(2-Гідроксіетілтіо)-2-((4-N-(2-метоксіетил)сульфамойл)анілін)-4-імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин

Гідрид натрію (158 мг 60% суспензії у мінеральному маслі, 4,0 ммоль) додають до 2-меркаптоетанолу (0,139 мл, 2,0 ммоль) у NMP (4 мл) і суміш перемішують протягом 30 хвилин. Додають 5-бром-2-[4-[M-(2-метоксіетил)сульфамойл]анілін]-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин (приклад 80; 100 мг, 0,19 ммоль) у NMP (1 мл) і суміш нагрівають при 120°C протягом 3 годин. Суміш залишають охолоджуватися, розбавляють водою, нейтралізують 2M хлористоводневою кислотою та екстрагують етилацетатом. Екстракти промивають водою та насиченим соляним розчином, сушать і леткі речовини видаляють упарюванням. Залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (50:50) із збільшенням полярності до етилацетат/метанол (95:5), одержуючи вказану у заголовку сполуку, 39 мг (20%). ЯМР: 2,85-2,98(м, 4H), 3,15(с, 3H), 3,24-3,30(м, 2H), 3,51(кв, 2H), 4,82 (т, 1H), 7,10(дд, 1H), 7,45-7,54(м, 2H), 7,70(д, 2H), 7,78(д, 1H), 7,90(д, 2H), 8,70(с, 1H), 8,85(с, 1H), 9,72(д, 1H), 10,18 (с, 1H); m/z: 501 [MH]⁺.

ПРИКЛАД 92. 2-(4-[N[3-(трет-Бутоксикарбоніламіно)пропіл]сульфамойл]анілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин

2-Анілін-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин (приклад 16; 290 мг, 1,0 ммоль) розчиняють у тіонілхлориді (6 мл) і суміш охолоджують до 0°C. Повільно додають хлорсульфонову кислоту (0,266 мл, 4,0 ммоль) і суміш перемішують при 0°C 30 хвилин, залишають нагріватися до температури навколишнього середовища, перемішують дві години і потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом однієї години. Леткі речовини видаляють упарюванням. Залишок розчиняють у сухому піридині (5 мл) і одержаний розчин повільно додають до розчину 3-(трет- бутоксикарбоніламіно)пропіламіну (0,209 мл, 1,2 ммоль) та діетилметиламіну (1,21 мл, 10 ммоль) у піридині (10 мл) та охолоджують до 0°C в атмосфері азоту. Суміш перемішують при 0°C протягом однієї години, потім при температурі навколишнього середовища протягом двох годин. Леткі речовини видаляють упарюванням і залишок піддають азеотропній перегонці з водою. Залишок розтирають з водою, збирають фільтрацією і потім очищають хроматографією, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (95:5) із збільшенням полярності до (90:10), одержуючи вказану у заголовку сполуку, 207 мг (40%). ЯМР: 1,30(с, 9H), 1,50(квнт, 2H), 2,67(м, 2H), 2,85(м, 2H), 7,38(м, 2H), 7,58(д, 1H), 7,68(д, 1H), 7,70(д, 2H), 7,89(д, 1H), 7,95(д, 2H), 8,58 (д, 1H), 8,80(с, 1H); m/z: 524 [MH]⁺.

ПРИКЛАД 93. 2-(4-N-[3-(Бензилоксикарбоніламіно)пропіл]сульфамойл]анілін)-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин

2-Анілін-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин (приклад 16; 290 мг, 1,0 ммоль) та 3-(бензилоксикарбоніламіно)пропіламін (0,294 мл, 1,2 ммоль) обробляють, як описано у прикладі 92, одержуючи вказану у заголовку сполуку, 212 мг (38%). ЯМР: 1,50(квнт, 2H), 2,70(кв, 2H), 2,98(дд, 2H), 4,98 (с, 2H), 7,12-7,15(м, 4H), 7,18(т, 2H), 7,19(т, 1H), 7,75(д, 2H), 7,79(д, 1H), 7,90(д, 2H), 8,50(д, 1H), 8,60 (с, 1H); m/z: 558 [MH]⁺.

ПРИКЛАД 94. 2-[4-(2-Діетіламіноетокси)анілін]-4-(6-фенілімідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин
3-(3-Діметиламінопроп-2-ен-1-ол)-6-фенілімідазо[1,2a]піридин (спосіб 42; 60 мг, 0,19 ммоль) та метоксиду натрію (11 мг, 0,21 ммоль) у н-бутанолі (1,5 мл) і суміш нагрівають при 115°C протягом 15 годин. Леткі речовини видаляють упарюванням і залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (50:50) із збільшенням полярності до етилацетат/метанол (80:20), одержуючи вказану у заголовку сполуку (5 мг, 6%). ЯМР: 1,07(т, 6H), 2,64(кв, 4H), 2,92 (т, 2H), 4,10 (т, 2H), 6,98(д, 2H), 7,08(м, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,37-7,60(м, 4H), 7,70(д, 2H), 7,92(0, 1H), 8,30(с, 1H), 8,35(д, 1H), 9,80(д, 1H); m/z: 479 [MH]⁺.

ПРИКЛАД 95. 4-(6-Метокси-2-метилімідазол[1,2a]пірид-3-іл)-2-(4-сульфамойланілін)піримідин
3-(3-Диметиламінопроп-2-ен-1-ол)-2-метил-6-метоксіімідазо-[1,2a]піридин (спосіб 39; 862 мг, 3,51 ммоль) додають до розчину 4-сульфамойлфенілгуанідину (спосіб 41; 1,5 г, 7,0 ммоль) та метоксиду натрію (758 мг, 14 ммоль) у н-бутанолі (4 мл) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 24 годин. Суміш залишають охолоджуватися, одержаний осад відділяють фільтрацією та очищають хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (50:50) із збільшенням полярності до етилацетат/метанол (90:10), одержуючи вказану у заголовку сполуку. ЯМР: 2,60 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 6,70(дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 7,12(д, 1H), 7, 18 (с, 2H), 7,75(д, 2H), 7,90(д, 2H), 8,52(д, 1H), 9,68(д, 1H), 9,97 (с, 1H); m/z: 411 [MH]⁺.

ПРИКЛАД 96. 2-(3-Хлоранілін)-4-(піразол[2,3a]пірид-3-іл)піримідин
Безводний н-бутанол (6,0 мл) додають до суміші 3-(3-диметиламінопроп-2-ен-1-ол)-2-метилпіразол[2,3a]піридину (спосіб 18; 180 мг, 0,84 ммоль), 3-хлорфенілгуанідину (142 мг, 0,84 ммоль) та гідриду натрію (67 мг 60% дисперсії у мінеральному маслі, 1,67 ммоль) і суміш нагрівають в атмосфері азоту при 125°C протягом 7 годин. Леткі речовини видаляють упарюванням і залишок розтирають зі сумішшю ефіру та дистильованої води. Осаджену тверду речовину відділяють фільтрацією, промивають ефіром та дистильованою водою і сушать, одержуючи вказану у заголовку сполуку (78 мг, 29%). ЯМР: 7,00(д, 1H), 7,10(т, 1H), 7,35(м, 2H), 7,50(т, 1H), 7,60(д, 2H), 8,08(с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,70(д, 1H), 8,82(д, 2H), 9,68(с, 1H); m/z: 322 [MH]⁺.

ПРИКЛАД 97. 2-Анілін-5-бром-4-(імідазо[1,2a]шрид-3-іл)піримідин
2-Аміно-5-бром-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин (спосіб 31; 200 мг, 0,67 ммоль) та бромбензол (0,08 мл, 0,76 ммоль) обробляють, як описано у прикладі 71, і продукт очищають хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (50:50) із збільшенням полярності до (0:100), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

ЯМР: 6,98-7,10(м, 2H), 7,30(дд, 2H), 7,50(дд, 1H), 7,66(д, 2H), 7,78(д, 1H), 8,64(с, 2H), 8,72(с, 1H), 9,01(д, 1H), 9,82(с, 1H).

ПРИКЛАД 98. 2-Анілін-4-(5-бромімідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин
2-Аміно-4-(5-бромімідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин (спосіб 35; 1,0 г, 3,4 ммоль) та бромбензол (4,36 мл, 4,1 ммоль) обробляють, як описано у прикладі 71, і продукт очищають хроматографією, елюючи сумішшю етила-

цетат/метанол (98:2) із збільшенням полярності до (90:10), одержуючи вказану у заголовку сполуку, 70 мг (6%).

ЯМР: 7,00(дд, 1H), 7,30-7,40(м, 4H), 7,59(д, 1H), 7,65-7,75(м, 3H), 8,42(д, 1H), 8,60 (с, 1H), 9,70(с, 1H); m/z: 364 [M-H]⁺.

Одержання вихідних речовин

Вихідні речовини для описаних вище прикладів або є комерційно доступними, або можуть бути легко одержані за допомогою стандартних способів з відомих речовин. Наприклад, нижченаведені реакції є ілюстраціями, але не обмеженнями способів одержання деяких вихідних речовин, які використовуються в описаних вище реакціях.

СПОСІБ 1. 4-(2-Метилімідазо[1,2a]пірид-3-іл)-2-метилтіопіримідин

Суміш 3-(3-диметиламінопроп-2-ен-1-ол)-2-метилімідазо[1,2a]піридин (спосіб 2) (20 г, 87 ммоль), тіосечовини (6,52 г, 86 ммоль) та метоксиду натрію (1,19 г, 22 ммоль) у бутанолі (220 мл) нагрівають при 85 °C протягом двох годин в атмосфері азоту. Додають метилйодид (2 мл, 32 ммоль) і суміш нагрівають при 85 °C протягом ще 1 години. Додають метанол і леткі речовини видаляють упарюванням. Залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/метанол (100:0 із збільшенням полярності до 97:3), одержуючи вказану у заголовку сполуку (16 г, 71%). ЯМР: 2,59 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 7,10(дд, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,42(д, 1H), 7,63(д, 1H), 8,62 (с, 1H), 9,54(д, 1H); m/z: 257 [M]⁺.

СПОСІБ 2. 3-(3-Диметиламінопроп-2-ен-1-ол)-2-метилімідазо[1,2a]піридин

Суміш 3-ацетил-2-метилімідазо[1,2a]піридин (спосіб 3) (40 г, 0,23 моль) та DMFDMA (200 мл) кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 4 днів. Леткі речовини видаляють упарюванням, залишок розтирають з гарячим ефіром і твердий продукт збирають фільтрацією, одержуючи вказану у заголовку сполуку (21 г, 40%), ЯМР: 2,64(с, 3H), 3,29(с, 6H), 5,50(д, 1H), 7,00(дд, 1H), 7,38(дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,70(д, 1H), 9,55(д, 1H); m/z: 230 [M]⁺.

СПОСІБ 3. 3-Ацетил-2-метилімідазо[1,2a]піридин

Суміш 2-амінопіридину (60 г, 0,64 моль) та 3-хлор-2,4-пентандіону (101,4 г, 0,75 моль) в ефірі (450 мл) та THF (750 мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 12 годин, потім залишають стояти 18 годин при температурі навколишнього середовища. Розчинник видаляють упарюванням і залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю дихлорметан/гексан (1:1) із збільшенням полярності до дихлорметан/метанол (98:2). Очищений продукт розтирають з гексаном, одержуючи вказану у заголовку сполуку (46,2 г, 40%). ЯМР: 2,55 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 7,15 (дд, 1H), 7,56(дд, 1H), 7,64(д, 1H), 9,58(д, 1H); m/z: 175 [M]⁺.

СПОСІБ 4. 4-(Імідазо[1,2a]пірид-3-іл)-2-метилтіошримідин

Суміш 3-(3-диметиламінопроп-2-ен-1-ол)імідазо[1,2a]піридину (спосіб 5) (0,90 г, 4,2 ммоль), тіосечовини (0,32 г, 4,2 ммоль) та метоксиду натрію (0,34 г, 6,3 ммоль) нагрівають при 85 °C у н-бутанолі (10 мл) протягом 2 годин. Суміш залишають охолоджуватися до 30 °C, додають по краплях метилйодид (0,6 мл, 9,6 ммоль) і перемішування продовжують протягом ще 3 години. Леткі речовини видаляють упарюванням і залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/метанол (100:0 із збільшенням полярності до 97:3), одержуючи вказану у заголовку сполуку (0,94 г, 93%).

ЯМР: 2,61 (с, 3H), 7,22(дд, 1H), 7,54(дд, 1H), 7,72(д, 1H), 7,77(д, 1H), 8,56(д, 1H), 8,66(с, 1H), 9,83 (д, 1H); m/z: 243 [M]⁺.

СПОСІБ 5. 3-(3-Диметиламінопроп-2-ен-1-ол)імідазо[1,2a]піридин

Суміш неочищеного 3-ацетилімідазо[1,2a]піридину (спосіб 6) (3,3 г, 19,1 ммоль) та DMFDMA (40 мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 60 годин. Суміш залишають охолоджуватися, леткі речовини видаляють упарюванням і залишок розтирають з гарячим ефіром. Твердий продукт збирають фільтрацією, одержуючи вказану у заголовку сполуку, 2,29 г, 52%.

ЯМР: 2,90 (шир.с, 3H), 3,10(шир.с, 3H), 5,81(д, 1H), 7,09(дд, 1H), 7,42 (дд, 1H), 7,65(д, 1H), 7,70(д, 1H), 8,43(с, 1H), 9,72(д, 1H); m/z: 216 [M]⁺.

СПОСІБ 6. 3-Ацетилімідазо[1,2a]піридин

Хлорид алюмінію (20,4 г, 153,2 ммоль) додають маленькими порціями до розчину імідазо[1,2a]піридин (8,9 г, 75,7 ммоль) в охолоджену дихлорметані (150 мл) при 5 °C. Потім суміш залишають нагріватися до температури навколишнього середовища і перемішують 1 годину, після чого кип'ятять із зворотним холодильником. Потім повільно протягом 30 хвилин додають оцтовий ангідрид (5,1 мл, 53,9 ммоль) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом ще 90 хвилин. Суміш залишають охолоджуватися, розчинник видаляють упарюванням і до залишку додають воду з льодом. Водну суміш підлюговують 2M водним розчином гідроксиду натрію та екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать і леткі речовини видаляють упарюванням, одержуючи коричневе масло. Показано, що дане масло приблизно на 35% складається з вказаної у заголовку сполуки, інша речовина являє собою імідазо[1,2a]піридин. Дану суміш використовують без додаткового очищення.

ЯМР: 2,57(с, 3H), 7,22(дд, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,79(д, 1H), 8,60 (с, 1H), 9,52(д, 1H).

СПОСІБ 7. 4-(3,5-Діоксапіперидин-1-іл)сульфоніланілін

Суміш 1-(3,5-діоксапіперидин-1-іл)сульфоніл-4-нітробензолу (спосіб 8) (500 мг, 1,82 ммоль) та каталізатора 10% паладію на вугіллі (150 мг) в етанолі (25 мл) та етилацетаті (25 мл) перемішують в атмосфері водню протягом 3 годин. Каталізатор видаляють фільтрацією через діатомову землю та фільтрувальну подушку промивають етанолом та етилацетатом. Леткі речовини видаляють з фільтрату упарюванням і залишок розтирають з ефіром та гексаном, одержуючи вказану у заголовку сполуку (395 мг, 88%).

ЯМР: 4,90(с, 2H), 5,10 (с, 4H), 6,02(с, 2H), 6,58(д, 2H), 7,50(д, 2H).

СПОСІБ 8. 1-(3,5-Діоксапіперидин-1-іл)сульфоніл-4-нітробензол

4-Нітробензолсульфонамід (2,02 г, 10 ммоль) додають до розчину 1,3,5-триоксану (1,96 г, 20 ммоль) в оцтовій кислоті (5 мл). Суміш перемішують протягом 5 хвилин і повільно додають метансульфонову кислоту (10 мл). Потім суміш перемішують при 35 °C 20 хвилин, охолоджують до 0 °C, розбавляють водою та екстрагують етилацетатом.

Об'єднані екстракти промивають двічі водою та двічі 5% водним розчином гідрокарбонату натрію, потім сушать і леткі речовини видаляють упарюванням. Залишок перекристалізують з етанолу, одержуючи вказану у заголовку сполуку (955 мг, 35%). ЯМР: 4,87(с, 2H), 5,30(с, 4H), 8,20(д, 2H), 8,42(д, 2H).

СПОСІБ 9. 4-(2-Діетіламіноетокси)анілін

Суміш 4-(2-діетіламіноетокси)-1-нітробензолу (спосіб 10) (1,0 г, 4,2 ммоль) та каталізатора 10% паладію на вугіллі (200 мг) в етанолі (30 мл) перемішують в атмосфері водню протягом 3 годин. Каталізатор видаляють фільтрацією через діатомову землю та фільтрувальну подушку промивають метанолом. Леткі речовини видаляють з фільтрату упарюванням, одержуючи вказану у заголовку сполуку (400 мг, 46%) у вигляді масла, m/z: 209 [MH]⁺.

СПОСІБ 10. 4-(2-Діетіламіноетокси)-1-нітробензол

До суміші 4-нітрофеноксида натрію (10,5 г, 65 ммоль), гідрохлориду 2-(діетіламіно)етилхлориду (8,6 г, 50 ммоль) та карбонату калію (10,4 г, 75 ммоль) додають воду (8 мл) та ксилол (35 мл) і одержану суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім приєднують насадку Старка та видаляють воду. Органічний розчин залишають охолоджуватися до температури навколишнього середовища і залишають стояти на 18 годин. З осадженої твердої речовини декантують розчин і леткі речовини видаляють з декантованого розчину упарюванням, одержуючи вказану у заголовку сполуку (8,0 г, 52%) у вигляді масла.

ЯМР: 0,90(т, 6H), 2,50(кв, 2H), 2,89(т, 2H), 4,15(т, 2H), 7,15(д, 2H), 8,18(д, 2H); m/z: 239 [MH]⁺.

СПОСІБ 11. 4-[3-(4'-Диметил)аміно-2-гідроксипропокси]-анілін

3-N,N-Диметиламіно-2-гідрокси-3-(4-нітрофенокси)пропан (спосіб 12) (3,75 г) розчиняють в етанолі (40 мл). В атмосфері азоту додають 10% паладій на вугіллі (0,4 г). Атмосферу азоту замінюють воднем і реакційну суміш перемішують протягом ночі. Каталізатор видаляють фільтрацією через діатомову землю і фільтрат упарюють досуху. Залишок розчиняють у діетиловому ефірі, що містить невелику кількість ізопропанолу, і додають розчин хлористого водню (1Mб ефірі, 16 мл). Ефір упарюють і твердий залишок суспендують в ізопропанолі. Дану суміш нагрівають на паровій бані протягом декількох хвилин, потім залишають охолоджуватися до температури навколишнього середовища. Одержаний порошок відділяють фільтрацією, промивають ізопропанолом, ефіром і сушать (3,04 г, 72,4%). ЯМР: 2,80(с, 6H), 3,15(м, 2H), 3,88(м, 2H), 4,25(м, 1H), 5,93(шир.с, 1H), 6,88(м, 4H); m/z: 211 [MH]⁺.

ЕА: для CuH₁₈N₂O₂*1,6HCl

потрібно: C: 49,2, H: 7,4, N: 10,4, Cl: 21,7%;

виявлено: C: 49,2, H: 7,2, N: 10,1, Cl: 19,1%.

СПОСІБ 12. 3-N,N-Диметиламіно-2-гідрокси-1-(4-нітрофенокси)пропан

1-(4-Нітрофенокси)-2,3-епоксипропан (спосіб 13) (4,3 г) розчиняють у метанолі (30мл) та DMF (10 мл). Додають диметиламін (2M розчин у метанолі, 17 мл) і суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом . ночі. Реакційну суміш упарюють досуху і залишок розчиняють у насиченому розчині гідрокарбонату натрію та етилацетаті. Етилацетатний шар відділяють та промивають двічі насиченим соляним розчином, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та упарюють, одержуючи масло, яке повільно кристалізується у високому вакуумі (4,79 г, 89,9%). ЯМР (CDCb): 2,33 (с, 6H), 2,98(м, 1H), 2,54(м, 1H), 4,00(м, 3H), 7,00(д, 2H), 8,20(д, 2H); m/z: 241 [MH]⁺.

СПОСІБ 13. 1-(4-Нітрофенокси)-2,3-токсипропан

1-(4-Нітрофенокси)-2,3-епоксипропан одержують за способом, аналогічним описаному Zhen-Zhong Lui et al. у Synthetic Communications (1994), 24, 833-838.

4-Нітрофенол (4,0 г), безводний карбонат калію (8,0 г) та бромід тетрабутиламонію (0,4 г) змішують з епібромгідрин (10 мл). Реакційну суміш нагрівають при 100°C протягом 1 години. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляють етилацетатом та фільтрують. Фільтрат упарюють досуху і залишок двічі переганяють з толуолом. Одержане масло очищають за допомогою колонкової хроматографії, елюють сумішшю етанол (1,0%):дихлорметан, одержуючи після упарювання масло, яке кристалізується (4,36 г, 77,7%).

ЯМР (CDC1₃): 2,78(м, 1H), 2,95(м, 1H), 3,38(м, 1H), 4,02(дд, 1H), 4,38(дд, 1H), 7,00(д, 2H), 8,20(д, 2H); m/z: 196 [MH]⁺.

СПОСІБ 14. 2-Метилтіо-4-(2,5-диметилімідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин

Суміш 3-(3-диметиламінопроп-2-ен-1 -іл)-2,5-диметилімідазо-[1,2a]піридин (спосіб 15) (3,50 г, 14,4 ммоль), тіосечовини (1,09 г, 14,4 ммоль) та метоксиду натрію (1,01 г, 18,7 ммоль) нагрівають при 85°C у 1-бутанолі (50 мл) протягом 2 годин. Суміш залишають охолоджуватися до 30°C, додають по краплях метилйодид (1,8 мл, 28,8 ммоль) і суміш перемішують ще 3 години. Леткі речовини видаляють упарюванням і залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/метанол (100:0 із збільшенням полярності до 97:3), одержуючи вказану у заголовку сполуку (2,37 г, 61%). ЯМР: 2,41 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,70(с, 3H), 7,56 (д, 1H), 7,88(д, 1H), 7,92(д, 1H), 8,81(д, 1H), 9,39(с, 1H); m/z: 271 [MH]⁺.

СПОСІБ 15. 3-{3-Диметиламінопроп-2-ен-1-іл)-2,5-диметилімідазо[1,2a]піридин

Розчин 3-ацетил-2,5-диметилімідазо[1,2a]піридин (спосіб 16) (3,60 г, 19,1 ммоль) у

DMFDMA (20 мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 60 годин. Суміш залишають охолоджуватися і розчинник видаляють упарюванням. Залишок розтирають з гарячим ефіром, тверду речовину збирають фільтрацією і сушать, одержуючи вказану у заголовку сполуку (3,61 г, 84%). ЯМР: 2,30 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,90(шир.с, 3H), 3,10(шир.с, 3H), 5,48(д, 1H), 7,22(дд, 1H), 7,44(д, 1H), 7,68 (д, 1H), 9,39 (дд, 1H).

СПОСІБ 16. 3-Ацетіл-2,5-диметилімідазо[1,2a]піридин

3-Хлор-2,4-пентандіон (6,5 мл, 54,4 ммоль) додають до суспензії 2-аміно-4-метилпіридину (5,00 г, 46,3 ммоль) та йодиду натрію (10 мг) у THF (60 мл) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш залишають охолоджуватися і розчинник видаляють упарюванням. Одержаний твердий залишок розтирають з гарячим гексаном, збирають фільтрацією і сушать, одержуючи вказану у заголовку сполуку (3,69 г, 43%). ЯМР: 2,35(с, 3H), 2,75(с, 3H), 7,41(дд, 1H), 7,57(д, 1H), 9,40(д, 1H); m/z: 189[MH]⁺.

СПОСІБ 17. 4-{2-Метилпіразол[2,3a]пірид-3-іл)-2-метилтіопіримідин

Суміш 3-(3-диметиламінопроп-2-ен-1-ол)-2-метилпіразол-[2,3а]піридину (спосіб 18) (3,89 г, 17 ммоль), тіо-сечовини (1/27 г, 17 ммоль) та метоксиду натрію (0,929 г, 17 ммоль) у бутанолі (45 мл) нагрівають при 85°C протягом двох годин в атмосфері азоту. Додають метилйодид (1,05 мл, 17 ммоль) і суміш нагрівають при 85°C ще 2 години. Леткі речовини видаляють упарюванням і залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/метанол (100:0 із збільшенням полярності до 97:3), одержуючи вказану у заголовку сполуку (3,1 г, 68%).

ЯМР: 2,58 (с, 1H), 2,68 (с, 3H), 7,04(дд, 1H), 7,39(дд, 1H), 7,48 (д, 1H), 8,35(д, 1H), 8,50(д, 1H), 8,72(д, 1H); m/z: 257 [M]⁺.

СПОСІБ 18. 3-(3-Диметиламінопроп-2-ен-1-ол)-2-метилпіразол[2,3а]піридин

Суміш 3-ацетил-2-метилпіразол[2,3а]піридину (спосіб 19) (2 г, 11,5 ммоль) та DMFDMA (10 мл) нагрівають при 110°C в атмосфері азоту протягом 48 годин. Леткі речовини видаляють упарюванням, залишок розтирають з гарячим ефіром і твердий продукт відділяють фільтрацією, одержуючи вказану у заголовку сполуку (1,98 г, 75%). ЯМР: 2,60(с, 3H), 3,30(с, 6H), 5,49(д, 1H), 6,95(дд, 1H), 7,38(дд, 1H), 7,62(д, 1H), 8,10(д, 1H), 8,62(д, 1H); m/z: 230 [M]⁺.

СПОСІБ 19. 3-Ацетил-2-метилпіразол[2,3а]піридин

Карбонат калію (53,8 г, 0,39 моль) і потім 2,4-пентандіон (24,8 г, 0,25 моль) додають до розчину йодиду 1-амінопіридину (26,9 г, 0,12 моль) у воді (336 мл) і суміш нагрівають при 80°C протягом 2 годин, залишають охолоджуватися до температури навколишнього середовища та залишають стояти на 18 годин. Додають воду і суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать і леткі речовини видаляють упарюванням. Залишок перекристалізують з гарячого гексану і продукт відділяють фільтрацією. Розчинник видаляють з фільтрату упарюванням і додають до нерозчинного залишку від перекристалізації.

Неочищену суміш очищають хроматографією, елюючи сумішшю дихлорметан/гексан (1:1) із збільшенням полярності до дихлорметан/метанол (97:3). Одержаний продукт розтирають з гексаном і додають до продукту, одержаного у результаті первинної перекристалізації, одержуючи вказану у заголовку сполуку (9,6 г, 33%).

ЯМР: 2,50 (с, 2H), 2,62 (с, 3H), 7,09 (дд, 1H), 7,55(дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,72(д, 1H); m/z: 175 [M]⁺.

СПОСІБ 20. 2-Хлор-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин

Суспензію 2-гідрокси-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідину (спосіб 21; 9,92 г, 46%) у фосфорилхлориді (200 мл) та пентахлорид фосфору (11 г, 53%) кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері азоту 24 години. Надлишок фосфорилхлориду видаляють упарюванням, додають крижану воду і суміш нейтралізують 2М водним розчином гідроксиду натрію. Водну суміш екстрагують етилацетатом, сушать та упарюють, одержуючи вказану у заголовку сполуку, 7,42 г (69%).

ЯМР: 7,15(дд, 1H), 7,59(дд, 1H), 7,80(д, 1H), 8,05(д, 1H), 8,64(д, 1H), 8,79(с, 1H), 9,72 (д, 1H); m/z: 231 [M]⁺.

СПОСІБ 21. 2-Гідрокси-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин

Розчин нітрату натрію (11,04 г, 0,16 моль) у воді (100 мл) додають до розчину 2-аміно-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідину (спосіб 22; 11,27 г, 0,053 моль) у 70% оцтовій кислоті (330 мл) при 60°C. Суміш нагрівають при 60°C протягом 3 годин, залишають охолоджуватися і нейтралізують 5М водним розчином гідроксиду натрію, одержаний осад відділяють фільтрацією, швидко промивають холодною водою і сушать у вакуумній шафі при 50°C, одержуючи вказану у заголовку сполуку, 9,95 г (89%).

ЯМР: 6,98(д, 1H), 7,12(дд, 1H), 7,55(дд, 1H), 7,80(д, 1H), 7,82(д, 1H), 8,70(с, 1H); m/z: 213 [M]⁺.

СПОСІБ 22. 2-Аміно-4-(імідазо[1,2а]пірид-3-іл)піримідин

Суміш 3-(3-диметиламінопроп-2-ен-1-ол)імідазо[1,2а]піридину (спосіб 5; 20 г, 0,093 моль), метоксиду натрію (20,1 г, 0,372 моль) та гідрохлориду гуанідину (22,09 г, 0,233 моль) у н-бутанолі (1500 мл) та метанолі (1000 мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 60 годин. Одержаний розчин декантують з нерозчинного осаду, леткі речовини видаляють упарюванням і залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (97:3), одержуючи вказану у заголовку сполуку, 13 г (67%).

¹H ЯМР: 6,78(с, 1H), 7,15-7,05(м, 2H), 7,45(дд, 2H), 7,70(д, 1H), 8,20(д, 1H), 8,50(с, 1H), 10,15(д, 1H); m/z: 212 [M]⁺.

СПОСІБ 23. 4-N-Метилсульфамоїл)анілін

До сульфанілілфториду (200 мг, 1,1 ммоль) додають метиламін (3 мл 33% розчину в етанолі) і потім триетиламін (0,159 мл, 1,1 ммоль) і суміш нагрівають при 80°C 6 годин, потім витримують при температурі навколишнього середовища 18 годин. Леткі речовини видаляють упарюванням і залишок піддають азеотропній перегонці з толуолом, одержуючи вказану у заголовку сполуку (160 мг, 76%).

ЯМР: 2,30(с, 3H), 5,85(с, 2H), 6,60(д, 2H), 7,39(д, 2H); m/z: 187 [M]⁺.

СПОСІБ 24. 4-N-(2-Метоксіетил)сульфамоїл)анілін

Суміш 2-метоксіетиламіну (859 мг, 11,4 ммоль), сульфанілілфториду (1,0 г, 5,71 ммоль) та триетиламіну (1,72 г, 22,9 ммоль) у н-бутанолі (15 мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 18 годин. Суміш залишають охолоджуватися і леткі речовини видаляють упарюванням. Залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (50:50) із збільшенням полярності до (70:30), одержуючи вказану у заголовку сполуку (860 мг, 65%). ЯМР: 2,78(кв, 2H), 3,15 (с, 3H), 3,25(т, 2H), 5,87(с, 2H), 6,58(д, 2H), 7,10(т, 1H), 7,40(д, 2H); m/z: 231 [M]⁺.

СПОСІБ 25-26

Наступні сполуки одержують, використовуючи методику способу 24.

Спосіб	Назва сполуки	ЯМР	m/z
25	4-(N-Пропілсульфамоїл)анілін	0,78(т, 3H), 1,40-1,25(м, 2H), 2,60(кв, 2H), 5,58(с, 2H), 6,59 (д, 2H), 7,00(т, 1H), 7,39(д, 2H)	
26	4-(N-	0,01-0,15(м, 4H), 1,70-	211

	Циклопропілсульфамоїл анілін	1,75(м, 1H), 5,60(с, 2H), 6,30(д, 2H), 7,05(с, 2H), 7,10(д, 2H)	[M-H] ⁺
--	------------------------------	---	--------------------

СПОСІБ 27. 1-[3-(4-Бромбензоїламіно)пропіл]імідазол

1-(3-Амінопропіл)імідазол (2,39 мл, 0,02 моль) додають до розчину 4-бромбензоїлхлориду (4,0 г, 0,018 моль) в етанолі (250 мл). Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Леткі речовини видаляють упарюванням і залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю гексан/дихлорметан (50:50) із збільшенням полярності до дихлорметан/метанол (80:20), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

ЯМР: 1,95(м, 2H), 3,20(кв, 2H), 4,0 (т, 2H), 6,87 (с, 1H), 7,19(с, 1H), 7,64(д, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,78(д, 2H), 8,58 (т, 1H); m/z: 308 [M]⁺.

СПОСІБ 28. 1-[3-(4-Бромбензоїламіно)пропіл]-2-оксопіролідін

1-(3-Амінопропіл)-2-оксопіролідін (3,07 мл, 14 ммоль) обробляють, як описано у способі 27, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

ЯМР: 1,68(квнт, 2H), 1,90(квнт, 2H), 2,0(т, 2H), 3,15-3,22 (м, 4H), 3,29-3,33(м, 2H), 7,64(д, 2H), 7,78(д, 2H), 8,48(т, 1H).

СПОСІБ 29. 2,4-Дихлор-1-(2-метоксіетилсульфамоїл)бензол

2,4-Дихлорбензолсульфонілхлорид (500 мг, 2,1 ммоль) та 2-метоксіетиламін (230 мг, 3,1 ммоль) у н-бутанолі (10 мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом однієї години. Леткі речовини видаляють упарюванням і залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (50:50), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

ЯМР: 3,04 (т, 2H), 3,08 (с, 3H), 3,22 (т, 2H), 7,60(дд, 1H), 7,82(д, 1H), 7,92(д, 1H), 8,0 (с, 1H); m/z: 282 [M-H]⁺.

СПОСІБ 30. 2,4-Дихлор-1-(1-пропілсульфамоїл)бензол

2,4-Дихлорбензолсульфонілхлорид (500 мг, 2,1 ммоль) та 1-пропіламін (0,2 мл, 2,4 ммоль) у н-бутанолі (10 мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 48 годин. Леткі речовини видаляють упарюванням, залишок розтирають з ефіром і продукт відділяють фільтрацією, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

ЯМР: 0,78 (т, 3H), 1,35(кв, 2H), 2,79 (т, 2H), 7,60(дд, 1H), 7,84(д, 1H), 7,92(д, 2H).

СПОСІБ 31. 2-Аміно-5-бром-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідин

Бром (54 мл, 0,0011 моль) додають по краплях до розчину 2-аміно-4-(імідазо[1,2a]пірид-3-іл)піримідину (спосіб 22; 200 мг, 0,95 ммоль) в оцтовій кислоті (4 мл) при температурі навколишнього середовища. Суміш нагрівають при 65°C протягом 90 хвилин і залишають охолоджуватися. Одержаний осад відділяють фільтрацією, промивають гексаном і сушать, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

ЯМР: 7,44(дд, 1H), 7,90-8,00 (м, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,99(с, 1H), 9,78(д, 1H); m/z: 290[M]⁺.

СПОСІБ 32. 5-Бромімідазо[1,2a]піридин

Розчин діетилацетил бромацетальдегіду (50 мл, 0,332 моль) у діоксані (143 мл), воді (85 мл) і концентрованої хлористоводневої кислоти (5 мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 30 хвилин і суміш залишають охолоджуватися. Додають гідрокарбонат натрію (53 г), потім розчин 5-бром-2-амінопіридину (30 г, 0,174 моль) у діоксані (230 мл) та воді (85 мл) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 24 годин. Суміш залишають охолоджуватися, виливають у воду та підкисляють 2М хлористоводневою кислотою. Суміш промивають етилацетатом і водний шар підлюговують 2М водним розчином гідроксиду натрію. Водну суміш екстрагують етилацетатом. Екстракти об'єднують, сушать і леткі речовини видаляють упарюванням. Залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (50:50) із збільшенням полярності до (25:50), одержуючи вказану у заголовку сполуку, 20 г (59%).

ЯМР: 7,30(дд, 1H), 7,54(д, 1H), 7,59(с, 1H), 7,90(с, 1H), 8,89(с, 1H); m/z: 197 [M]⁺.

СПОСІБ 33. 3-Ацетил-5-бромімідазо[1,2a]піридин

Хлорид алюмінію (10,2 г, 77 ммоль) додають порціями протягом 10 хвилин до розчину 5-бромімідазо[1,2a]піридин (спосіб 32; 5,0 г, 26 ммоль) у дихлорметані (100 мл), охолодженому до 0°C. Суміш нагрівають до температури дефлегмації і протягом 15 хвилин додають ацетилхлорид (2,54 мл, 36 ммоль). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 24 годин, охолоджують до 0°C, і додають додаткову кількість хлориду алюмінію (10,2 г, 77 ммоль) і потім ацетилхлорид (3,26 мл). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 24 годин і потім леткі речовини видаляють упарюванням. Додають крижану воду, суміш підлюговують 2М водним розчином гідроксиду натрію та екстрагують етилацетатом. Екстракти промивають водою, сушать і розчинник упарюють, одержуючи вказану у заголовку сполуку, яку використовують без додаткового очищення, 4,0 м. ЯМР: 2,58 (с, 3H), 7,74-7,82(м, 2H), 8,62 (с, Ш), 9,62 (с, 1H); m/z: 241 [M]⁺.

СПОСІБ 34. 5-Бром-3-(3-диметиламінопроп-2-ен-1-оїл)-імідазо[1,2a]піридин

3-Ацетил-5-бромімідазо[1,2a]піридин (спосіб 33; 4,0 г) розчиняють у DMFDMA (200 мл) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 72 годин. Надлишок DMFDMA видаляють упарюванням, залишок розтирають з гарячим ефіром, відділяють фільтрацією та промивають ефіром, одержуючи вказану у заголовку сполуку, 2,6 г (53%).

ЯМР: 2,90(с, 3H), 3,12(с, 1H), 5,82(д, 1H), 7,58(дд, 1H), 7,64(д, 1H), 7,70(с, 1H), 8,44 (с, 1H), 9,90(с, 1H); m/z: 294 [M]⁺.

СПОСІБ 35. 2-Аміно-4-{5-бромімідазо[1,2a]пірид-3-іл)-піримідин

Суміш 5-бром-3-(3-диметиламінопроп-2-ен-1-оїл)імідазо[1,2a]піридин (спосіб 34; 2,5 г, 8,5 ммоль), гідрохлориду гуанідину (2,01 г, 21 ммоль) та метоксиду натрію (1,83 г, 34 ммоль) у н-бутанолі (140 мл) та метанолі (45 мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 18 годин. Леткі речовини видаляють упарюванням і залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (95:5), одержуючи вказану у заголовку сполуку 1,1 г (45%).

ЯМР: 6,86 (с, 2H), 7,12(д, 1H), 7,57 (дд, 1H), 7,68(д, 1H), 8,22(д, 1H), 8,51 (с, 1H); m/z: 290 [M]⁺.

СПОСІБ 36. 6-Фенілшідазо[1,2a]піридин

2-Аміно-4-фенілпіридин (0,90 г, 5,29 ммоль) обробляють, як описано у способі 32, одержуючи вказану у заголовку сполуку. ЯМР: 7,07(д, 1H), 7,35-7,53(м, 4H), 7,59(с, 1H), 1,64(д, 2H), 7,83(с, 1H), 8,18(д, 1H); m/z: 195 [M]⁺.

СПОСІБ 37. 3-Бром-6-фенілімідазо[1,2a]піридин

Розчин бромиду (0,24 мл, 4,6 ммоль) у воді (10 мл) додають до розчину 6-фенілімідазо[1,2a]піридину (спосіб 36; 0,85 г, 4,88 ммоль) в етанолі (15 мл) і суміш перемішують 14 годин у темряві. Суміш підлугують водним розчином гідрокарбонату натрію та екстрагують дихлорметаном. Екстракти сушать, розчинник видаляють упарюванням, залишок розтирають з ефіром і відділяють фільтрацією, одержуючи вказану у заголовку сполуку. ЯМР: 7,38-7,56(м, 4H), 7,77 (с, 1H), 7,83(д, 2H), 7,96(с, 1H), 8,39(д, 1H); m/z: 273 [M]⁺.

СПОСІБ 38. 3-{3-Диметиламінопроп-2-ен-1-іл}-6-фенілімідазо[1,2a]піридин

Фенілмагнійбромід (2,7 мл 1M розчини у THF) додають до розчину 3-бром-6-фенілімідазо[1,2a]піридину (спосіб 37; 0,48 г, 1,76 ммоль) у THF в атмосфері азоту і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджують до 0°C і по краплях додають N-метокси-N-метилацетамід (0,3 мл, 2,64 ммоль). Суміш залишають нагріватися до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляють ефіром, промивають водним розчином гідрокарбонату натрію, потім соляним розчином, сушать і леткі речовини видаляють упарюванням. Залишок розчиняють у DMFDMA (10 мл) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 60 годин. Надлишок DMFDMA видаляють упарюванням, залишок розтирають з гарячим ефіром, відділяють фільтрацією та промивають ефіром, одержуючи вказану у заголовку сполуку, 170 мг (33%). ЯМР: 2,8-3,2(шир.д, 6H), 5,85(д, 1H), 7,38-7,58(м, 4H), 7,67(д, 1H), 7,86(д, 2H), 8,00(с, 1H), 8,48(с, 1H), 9,76(д, 1H); m/z: 292 [M]⁺.

СПОСІБ 39. 3-(3-Диметиламінопроп-2-ен-1-іл)-2-метил-6-метоксіімідазо[1,2a]піридин

3-Ацетил-6-метокси-2-метилімідазо[1,2a]піридин (спосіб 40; 1,49 г, 7,3 ммоль) та толуюлсульфонову кислоту (5 мг) у DMFDMA (25 мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 20 годин. Надлишок DMFDMA видаляють упарюванням. Залишок розтирають з ефіром і продукт відділяють фільтрацією, одержуючи вказану у заголовку сполуку. ЯМР: 2,69(с, 3H), 3,28(с, 6H), 3,82(с, 3H), 5,44 (д, 1H), 6,69(дд, 1H), 6,97(д, 1H), 7,65(д, 1H), 9,21(д, ш); m/z: 260 [M]⁺.

СПОСІБ 40. 3-Ацетил-6-метокси-2-метилімідазо [1,2a] піридин

Розчин 3-хлорацетона (2,86 мл) у THF (6 мл) додають до розчину 2-аміно-4-метоксіпіридину (2,71 г, 21,8 ммоль) у THF (14 мл) і суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин і потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчинник видаляють упарюванням і залишок очищають хроматографією, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (100:0) із збільшенням полярності до (97:3).

Продукт перекристалізують з трет-бутилметилового ефіру, одержуючи вказану у заголовку сполуку (2,1 г, 47%). ЯМР: 2,05(с, 3H), 2,63(с, 3H), 3,86(с, 3H), 6,83(дд, 1H), 7,07(д, 1H), 9,20(д, 1H); m/z: 205 [M]⁺.

СПОСІБ 41. 4- Сульфамойлфенілгуанідин

Суміш сульфаміду (20 г, 0,166 моль), бензоїлціанаміду (34 г, 0,33 моль) в етанолі (60 мл) та концентрованої хлористоводневої кислоти (11 мл) нагрівають на паровій бані до упарювання розчинника. Додають воду і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 5 хвилин. Додають гідроксид натрію (14,4 г) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником. Суміш залишають охолоджуватися, доводять до pH 2 хлористоводневою кислотою і осаджену тверду речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат нейтралізують і розчинник видаляють упарюванням. Залишок перекристалізують з води, одержуючи вказаний у заголовку неочищений продукт; m/z: 215 [M]⁺.

СПОСІБ 42. 4-(2-Діетиламіноетокси)фенілгуанідин

Суміш нітрату 3,5-диметилпіразолілформідінію (0,20 г, 1 ммоль) та 4-(2-діетиламіноетокси)аніліну (спосіб 9; 1,0 г, 4,8 ммоль) у воді (1 мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчинник видаляють упарюванням, залишок розтирають з гарячим ефіром і продукт відділяють фільтрацією, одержуючи вказану у заголовку неочищену сполуку.

¹H ЯМР: 0,98 (т, 6H), 2,57(кв, 4H), 2,79 (т, 2H), 4,00 (т, 2H), 6,99(д, 2H), 7,15(д, 2H); m/z: 251 [M]⁺.

ПРИКЛАД 99

Далі наводяться приклади типових лікарських дозованих форм, які містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або складний ефір, здатний зазнавати гідролізу in vivo (далі згадується як сполука X), призначених для терапевтичного або профілактичного застосування у людей:

(a): Таблетка I	мг/таблетка
Сполука X	100
Лактоза Ph.Eur.	182,75
Кроськармелоза (натрієва сіль)	12,0
Паста кукурудзяного крохмалю (5% мас/об паста)	2,25
Стеарат магнію	3,0

(b): Таблетка II	мг/таблетка
Сполука X	50
Лактоза Ph.Eur.	223,75
Кроськармелоза (натрієва сіль)	6,0
Кукурудзяний крохмаль	15,0
Полівінілпіролідон (5% маси/про паста)	2,25
Стеарат магнію	3,0

(с): Таблетка III	мг/таблетка
Сполука Х	1,0
Лактоза Ph.Eur.	93,25
Кроськармелоза (натрієва сіль)	4,0
Паста кукурудзяного крохмалю (5% мас/об паста)	0,75
Стеарат магнію	1/0

(d): Капсула	мг/капсула
Сполука Х	10
Лактоза Ph.Eur.	488,5
Стеарат магнію	1,5

(е): Розчин для ін'єкцій I	(50 мг/мл)
Сполука Х	5,0% мас/об
1М розчин гідроксиду натрію	15,0% об/об
0,1 М соляна кислота	(до одержання рН 7,6)
Поліетиленгліколь 400	4,5% мас/об
Вода для ін'єкцій	до 100%

(f): Розчин для ін'єкцій II	10 мг/мл
Сполука Х	1,0% мас/об
Фосфат натрію ВР	3,6% мас/об
0,1 М розчин гідроксиду натрію	15,0% об/об
Вода для ін'єкцій	до 100%

(g): Розчин для ін'єкцій III	(1 мг/мл, забуферений до рН6)
Сполука Х	0,1% мас/об
Фосфат натрію ВР	2,26% мас/об
Лимонна кислота	0,38% мас/об
Поліетиленгліколь 400	3,5% мас/об
Вода для ін'єкцій	до 100%

Зауваження

Вказані вище композиції можуть бути одержані за допомогою традиційних методик, добре відомих в області фармацевтики. Таблетки (а)-(с) можуть мати ентеропокриття, нанесені за допомогою звичайних способів, наприклад, з одержанням покриття з ацетатфталатце люлози.