

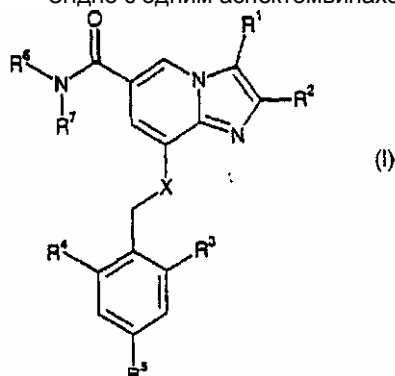
Винахід стосується нових сполук, та їх фармацевтично прийнятних солей, що інгібують екзогенно чи ендогенно стимульовану секрецію шлункової кислоти, які тому можна використовувати при попередженні та лікуванні шлунково-кишкових запальних захворювань. Згідно з іншим аспектом, винахід стосується сполук згідно з винаходом для використання в терапії; способу виготовлення таких сполук; фармацевтичних композицій, що містять щонайменше одну сполуку згідно з винаходом, чи її фармацевтично прийнятну сіль, як активний інгредієнт; та використання активних сполук у виробництві ліків для вищезазначеного медичного використання. Винахід стосується також нових інтермедіатів для виготовлення нових сполук.

Заміщені імідазо[1,2-а]піридини, що корисні при лікуванні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, в рівні техніки відомі, наприклад, з EP-B-0033094 та US 4,450,164 (Schering Corporation); EP-B-0204285 та US 4,725,601 (Fujisawa Pharmaceutical Co.); та з публікацій J.J.Kaminski et al., Journal of Medical Chemistry (V. 28, 876-892, 1985; V.30,2031-2046,1987; V.30, 2047-2051, 1987; V.32, 1686-1700, 1989; та V.34, 533-541,1991).

Для ознайомлення з фармакологією насосу шлункової кислоти ( $H^+K^+$ -АТФази), див. Sachs et al. (1995) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 35: 277-305.

Несподівано встановлено, що сполуки формули I, які є похідними імідазопіридину, в яких феніл є заміщеним, та в яких імідазопіридинова група заміщена карбоксамідною в 6-й позиції особливо ефективні як інгібітори шлунково-кишкової  $H^+K^+$ -АТФази, а тому як інгібітори секреції шлункової кислоти.

Згідно з одним аспектом винаходу запропоновано сполуки загальної формули I



чи їх фармацевтично прийнятні солі, де

$R^1$  -

(a) H,

(b)  $CH_3$ , чи

(c)  $CH_2OH$ ;

$R^2$  -

(a)  $CH_3$ , чи

(b)  $CH_2CH_3$ ;

$R^3$  -

(a) H,

(b)  $C_{1-6}$ алкіл,

(c) гідроксильований  $C_{1-6}$ алкіл, чи

(d) галоген;

$R^4$  -

(a) H,

(b)  $C_{1-6}$ алкіл,

(c) гідроксильований  $C_{1-6}$ алкіл, чи

(d) галоген;

$R^5$  -

(a) H, чи

(b) галоген;

$R^6$  та  $R^7$ , однакові чи різні, -

(a) H,

(b)  $C_{1-6}$ алкіл,

(c) гідроксильований  $C_{1-6}$ алкіл,

(d) заміщений  $C_{1-6}$ алкоксил  $C_{1-6}$ алкіл,

X -

(a) NH, чи

(b) O.

Використаний тут термін " $C_{1-6}$ алкіл" стосується лінійного чи розгалуженого алкілу з 1-6 атомами карбону. Приклади вищезазначеного  $C_{1-6}$ алкілу включають метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил та пентил і гексил з лінійним чи розгалуженим ланцюгом.

Термін "галоген" включає флуор, хлор, бром та йод.

Чисті енантіомери, рацемічні та нерівні суміші обох енантіомерів включено до рамок винаходу. Треба розуміти, що усі можливі діастереомерні форми (чисті енантіомерні та відмінні суміші двох енантіомерів) включено до рамок винаходу. Також включено до рамок винаходу похідні сполук формули I, що мають такі біологічні функції сполук формули I, як проліки.

Фахівцям зрозуміло, що хоча похідні сполук формули I можуть і не виявляти фармакологічну активність як такі, їх можна призначати перорально чи парентерально з тим, що вони метаболізу-ватимуть в організмі з

утворенням сполук згідно з винаходом, що є фармакологічно активними. Такі похідні можна тому описати як "проліки". Усі проліки сполук формули I включено до рамок винаходу.

Залежно від умов процесу кінцеві продукти формули I отримують в нейтральній формі чи як солі. Як вільна основа, так і її солі включено до рамок винаходу.

Кисотно-адитивні солі нових сполук можна відомим *per se* способом перетворювати у вільну основу, використовуючи такі основні засоби, як луги та іонний обмін. Отримана так вільна основа також може утворювати солі з органічними чи неорганічними кислотами.

При виготовленні кисотно-адитивних солей, переважно використовують такі кислоти, що утворюють фармацевтично прийнятні солі. Прикладами таких кислот є гідрогалогенові кислоти, як-то гідрохлоридна кислота, сульфатна кислота, фосфатна кислота, нітратна кислота, аліфатичні, аліциклічні, аліфатичні чи гетероциклічні карбонові чи сульфонові кислоти, як-то мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, янтарна кислота, гліколева кислота, молочна кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, пірувінна кислота, п-гідроксибензойна кислота, ембонова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, гідроксіетансульфонова кислота, галоген-бензолсульфонова кислота, толуолсульфонова кислота чи нафталінсульфонова кислота.

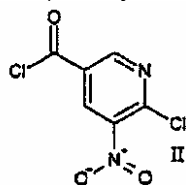
Кращі сполуки згідно з винаходом мають формулу I, де  $R^1$  -  $CH_3$  чи  $CH_2OH$ ,  $R^2$  -  $CH_3$  чи  $CH_2CH_3$ ,  $R^3$  -  $CH_3$  чи  $CH_2CH_3$ ,  $R^4$  -  $CH_3$  чи  $CH_2CH_3$ ,  $R^5$  - H, Br, Cl, чи F. Особливо кращими сполуками згідно з винаходом є:

2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N-пропіл-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-3-гідроксиметил-2-метилімідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2,6-диметилбензиламіно)-N-гідроксіетил-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N,2,3-триметилімідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N,N,2,3-тетраметилімідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2,6-диметилбензиламіно)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
Мезилат 2,3-диметил-8-(2-етил-4-флуор-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксаміду  
2,3-диметил-8-(2-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
Мезилат 2,3-диметил-8-(2,6-диметил-4-флуор-бензиламіно)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксаміду  
Мезилат 2,3-диметил-8-(2-метил-6-ізопропілбензиламіно)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксаміду  
2,3-диметил-8-(2,6-діетилбензиламіно)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2-етилбензиламіно)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N-гідроксіетил-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
N-(2,3-дигідроксипропіл)-2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N-(2-метоксіетил)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2-метил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2-бром-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2-(2-гідроксіетил)-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N,N-біс(2-гідроксіетил)-2,3-диметилімідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N-(2-гідроксіетил)-N,2,3-триметилімідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензилокси)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
Найкращими сполуками згідно з винаходом є:  
8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-3-гідроксиметил-2-метилімідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2,6-диметилбензиламіно)-N-гідроксіетил-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N,2,3-триметилімідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2,6-диметилбензиламіно)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2-етил-4-флуор-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2,6-диметил-4-флуор-бензиламіно)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2,6-діетилбензиламіно)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N-гідроксіетил-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N-(2-метоксіетил)-імідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксамід  
Виготовлення

Згідно з винаходом запропоновано також наступні способи А, В та С виробництва сполук загальної формули I.

Спосіб А виробництва сполук загальної формули I, в яких X-NH, включає такі етапи:

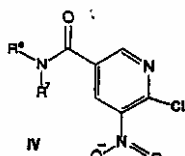
а) Сполуки загальної формули II



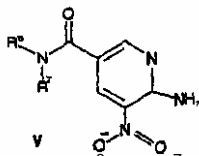
можуть реагувати з аміносполуками загальної формули III



де  $R^6$  та  $R^7$  визначено для формули I, з утворенням відповідного аміду формули IV. Реакцію можна провести в стандартних умовах в інертному розчиннику.

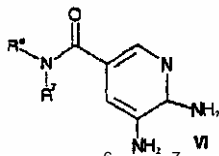


б) сполуки загальної формули IV можуть реагувати з аміаком з утворенням сполуки загальної формули V



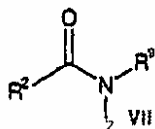
де  $R^6$  та  $R^7$  визначено для формули I. Реакцію можна провести в стандартних умовах в інертному розчиннику.

с) сполуки формули V можна відновити, наприклад, використовуючи водень та такий каталізатор, як Pd/C, до сполуки формули VI



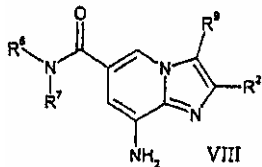
де  $R^6$  та  $R^7$  визначено для формули I. Реакцію можна провести в стандартних умовах в інертному розчиннику.

d) Імідазо(1,2-а)піридинові сполуки формули VIII можна виготовити реакцією сполуки загальної формули VI зі сполукою загальної формули VII

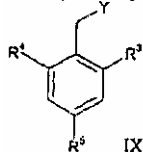


де  $R^2$  визначено для формули I, Z – така відщеплювана група, як галоген, мезил, тозил, а  $R^9$  - H,  $CH_3$  чи така естерна група, як  $COOCH_3$ ,  $COOCH_2CH_3$  тощо.

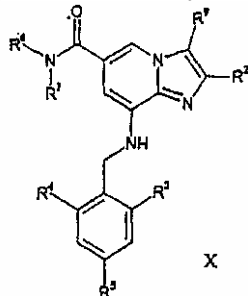
Реакцію проводять в стандартних умовах в такому інертному розчиннику, як ацетон, ацетонітрил, спирт, диметилформамід, тощо, з основою чи без неї.



е) сполуки формули VIII можуть реагувати зі сполукою формули IX



де  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$  визначено для формули I, а Y - така відщеплювана група, як галоген, мезил чи тозил, з утворенням сполуки формули X



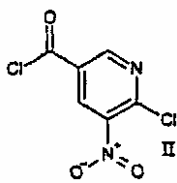
де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  та  $R^7$  визначено для формули I, а  $R^9$  - H,  $CH_3$  чи така естерна група, як  $COOCH_3$ ,  $COOCH_2CH_3$  тощо. Ці реакції зручно проводити в інертному розчиннику, наприклад, ацетоні, ацетонітрилі, диметоксітані, метанолі, етанолі чи диметилформаміді з основою чи без неї. Основою є, наприклад, гідроксид лужного металу, як-то натрію та калію, карбонат лужного металу, як-то натрію та калію; чи органічний амін, як-то триетиламін.

f) відновлення сполук загальної формули X де  $R^9$  - естерна група, наприклад, використанням борогідриду літію в інертному розчиннику, як-то тетрагідрофуран чи діетиловий етер, до сполук загальної формули I, де  $R^1$  -  $CH_2OH$ .

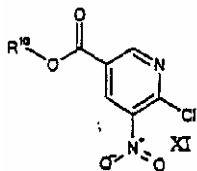
Спосіб В

Спосіб В виробництва сполук загальної формули I, в яких R<sup>1</sup> - Н чи CH<sub>3</sub>, а X -NH, включає такі етапи:

а) Сполуки загальної формули II

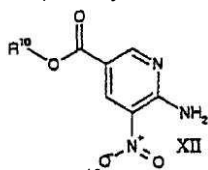


можуть реагувати зі спиртовою сполукою загальної формули R<sup>10</sup>-OH, де R<sup>10</sup> - такий алкіл, як метил, етил, тощо, з утворенням сполуки формули XI



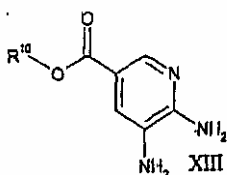
Реакцію можна проводити в стандартних умовах.

б) сполуки загальної формули XI, можуть реагувати з аміаком з утворенням сполуки формули XII



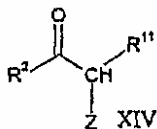
де R<sup>10</sup>-такий алкіл, як метил, етил, тощо Реакцію можна проводити в стандартних умовах в інертному розчиннику.

с) сполуки формули XII можна відновлювати, наприклад, використовуючи водень та такий каталізатор, як Pd/C, до сполуки формули XIII



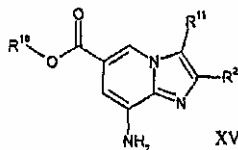
де R<sup>10</sup>- такий алкіл, як метил, етил, тощо. Реакцію можна проводити в стандартних умовах в інертному розчиннику.

д) Імідазо(1,2-а)піридинові сполуки формули XV, де R<sup>10</sup> - такий алкіл, як метил, етил, тощо, можна виготовити реакцією сполуки загальної формули XIII зі сполукою загальної формули XIV

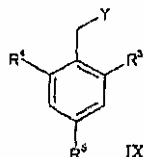


де R<sup>2</sup> визначено для формули I, Z-така відщеплювана група, як галоген, мезил, тозил, а R<sup>9</sup> - Н чи CH<sub>3</sub>.

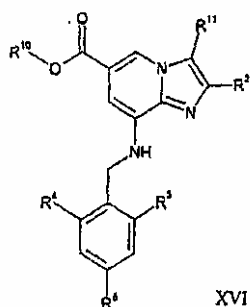
Реакцію проводять в стандартних умовах в такому інертному розчиннику, як ацетон, ацето-нітрил, спирт, диметилформамід, тощо, з основою чи без неї.



е) сполуки формули XV можуть реагувати зі сполуками формули IX



де R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> визначено для формули I, а Y - відщеплювана група, в інертному розчиннику у присутності основи чи без неї з утворенням сполуки формули XVI



XVI

де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$  визначено для формули I,  $R^{10}$  - такий алкіл, як метил, етил, тощо, а  $R^{11}$  -H чи  $CH_3$ . Ці реакції зручно проводити в інертному розчиннику, наприклад, ацетоні, ацетонітрилі, диметоксietані, метанолі, етанолі чи диметилформаміді з основою чи без неї. Основою є, наприклад, гідроксид лужного металу, як-то натрію та калію; карбонат лужного металу, як-то натрію та калію; чи органічний амін, як-то триетиламін.

f) сполуки формули XVI можуть реагувати з аміносполуками загальної формули III



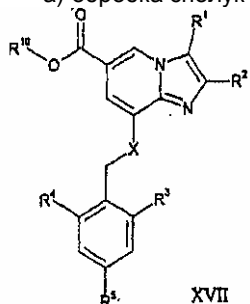
III

де  $R^6$  та  $R^7$  визначено для формули I, в стандартних умовах з утворенням відповідного аміду формули I, в якій  $R^1$  - H чи  $CH_3$ , а X - NH. Реакцію можна проводити нагріванням реагентів в чистій аміносполуці або в стандартних умовах в інертному розчиннику.

Спосіб С

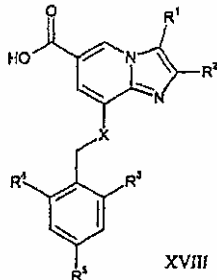
Спосіб С виробництва сполук загальної формули I включає такі етапи:

a) обробка сполук загальної формули XVII



XVII

де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$  та X визначено для формули I, а  $R^{10}$  - такий алкіл, як метил, етил, тощо, кислотою чи основою в стандартних умовах може гідролізувати їх до відповідної карбонової кислоти формули XVIII



XVIII

b) сполуки формули XVIII, де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$  та X визначено для формули I, можуть реагувати з аміносполуками формули III у присутності сполучального реагенту з утворенням відповідних амідосполук формули I. Реакцію можна провести в стандартних умовах з в інертному розчиннику.

Використання в медицині

Згідно з іншим аспектом винахід стосується використання сполук формули I в терапії, зокрема при запальних шлунково-кишкових хворобах. Згідно з винаходом запропоновано також використання сполуки формули I у виробництві ліків для: інгібування секреції шлункової кислоти, чи для лікування запальних шлунково-кишкових хвороб.

Сполуки згідно з винаходом можна тому використовувати для попередження та лікування запальних шлунково-кишкових хвороб, та пов'язаних з кислотністю шлункових хвороб ссавців, включаючи людину, як-то гастриту, виразки шлунку, виразки дванадцятипалої кишки, стравохідного рефлюксу та синдрому Золінгера-Еллісона. Далі, сполуки можна використовувати для лікування інших шлунково-кишкових порушень, при яких бажана антисекреторна шлункова дія, наприклад, у пацієнтів з гастриномою, та у пацієнтів з гострою верхньою шлунково-кишковою кровотечею, їх можна також використовувати у пацієнтів в ситуаціях інтенсивного догляду, та до чи після операції для попередження аспірації кислоти та стресової ульceraції.

Типова добова доза активної речовини варіює в широких межах і залежить від різних факторів, як-то, наприклад, індивідуальна потреба кожного пацієнту, шлях призначення та захворювання. Звичайно, пероральні та парентеральні дози знаходяться в межах 5-1000мг активної речовини на добу.

Фармацевтичні композиції

Згідно з подальшим аспектом винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить щонайменше

одну сполуку згідно з винаходом, чи фармацевтично прийнятну її сіль, як активний інгредієнт.

Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати у композиціях разом з іншими активними інгредієнтами, наприклад, такими антибіотиками, як амоксилін.

Для клінічного використання сполуки згідно з винаходом формують у фармацевтичні композиції для перорального, ректального, парентерального чи інших способів застосування. Фармацевтична композиція містить щонайменше одну сполуку згідно з винаходом у комбінації з одним чи більше фармацевтично прийнятних інгредієнтів. Носії можуть бути твердими, напівтвердими чи рідкими розріджувачами, або капсулами. Ці фармацевтичні препарати є подальшим об'єктом винаходу. Звичайна кількість активної сполуки - 0,1-95% від маси препарату, переважно 0,1-20% від маси препарату для парентерального застосування та переважно 0,1-50% від маси препарату для перорального застосування.

При виготовленні фармацевтичних композицій, що містять сполуку згідно з винаходом у формі одиничних доз для перорального призначення вибрану сполуку можна змішувати з такими твердими порошковими інгредієнтами, як лактоза, сахароза, сорбіт, маніт, крохмаль, амілопектин, похідні целюлози, желатин, чи інший придатний інгредієнт, а також з дезінтеграторами та змащувачами, як-то стеарати магнію, кальцію, стеарилфумарату натрію та поліетиленгліколеві воски. Суміш далі перетворюють у гранули чи пресують у таблетки.

М'які желатинові капсули можна виготовити як капсули, що містять суміш активної сполуки, чи сполуки згідно з винаходом, рослинної олії, жиру, чи іншого придатного середовища для м'яких желатинових капсул. Тверді желатинові капсули можуть містити гранули активної сполуки. Тверді желатинові капсули можуть містити також активну сполуку з твердими порошковими інгредієнтами, як-то лактоза, сахароза, сорбіт, маніт, крохмаль, амілопектин, похідні целюлози чи желатин.

Дозовані одиниці для ректального застосування можна виготовити (i) у формі супозиторію, що містить активну сполуку у суміші з нейтральною жирною основою, (ii) у формі желатинових ректальних капсул з вмістом активної сполуки у суміші з рослинною олією, парафіновим маслом чи іншим придатним середовищем для желатинових ректальних капсул, (iii) у формі легко виготовлюваної мікроклізми, чи (iv) у формі сухої композиції мікроклізми для відтворення придатним розчинником безпосередньо перед застосуванням.

Рідкі препарати для перорального призначення можна виготовити у формі сиропів чи суспензій, наприклад, розчинів чи суспензій, що містять 0,1-20% за масою активного інгредієнту, а також цукор чи спиртові замінники цукру та суміш етанолу, води, гліцерину, пропіленгліколю та поліетиленгліколю. За потребою, такі рідкі препарати можуть містити барвники, смакові засоби, сахарин та карбоксиметилцелюлозу чи інший загущувач. Рідкі препарати для перорального призначення можна також виготовити у формі сухого порошку для відтворення придатним розчинником безпосередньо перед застосуванням.

Розчини для парентерального застосування можна виготовити як розчин сполуки згідно з винаходом у фармацевтично прийнятному розчиннику, переважно у концентрації 0,1-10% за масою. Такі розчини можуть містити також стабілізатори та/чи буферні інгредієнти та бути розподіленими у формі одиничних доз в ампули чи склянки. Розчини для парентерального застосування можна виготовити також як сухий препарат для відтворення придатним розчинником безпосередньо перед застосуванням.

Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати у композиціях, разом чи у комбінації для одночасного, окремого чи послідовного застосування, з іншими активними інгредієнтами для лікування чи профілактики станів, що включають інфікування *Helicobacter pylori* слизової шлунка людини. Такі інші активні інгредієнти можуть бути антимікробними засобами, зокрема:

β-лактамами антибіотиками, як-то амоксилін, ампіцилін, цефалотин, цефаклор чи цефіксим;

макролідами, як-то еритроміцин чи кларитроміцин;

тетрациклінами, як-то тетрациклін чи доксициклін;

аміноглікозидами, як-то гентаміцин, канаміцин чи амікацин;

хінолонами, як-то норфлоксацин, ципрофлоксацин чи еноксацин;

іншими, як-то метронідазол, нітрофурантоїн чи хлорамфенікол; або

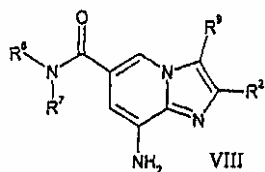
препаратами, що містять солі бісмуту, як-то субцитрат, субсаліцилат, субкарбонат, субнітрат чи субгалат.

Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати у композиціях, разом чи у комбінації для одночасного, окремого чи послідовного застосування, з такими антацидами, як гідроксид алюмінію, карбонат чи гідроксид магнію, або алгінова кислота, чи разом або у комбінації для одночасного, окремого чи послідовного застосування з фармацевтичними препаратами, що інгібують секрецію кислоти, як-то, H<sub>2</sub>-блокатори наприклад, циметидин, ранітидин, інгібітори H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-АТФази (наприклад, омепразол, пантопразол, лансопразол чи рабепразол), або разом чи у комбінації для одночасного, окремого чи послідовного застосування з гастропрокінетиками (наприклад, цизапридом чи мотилапридом).

Інтермедіати

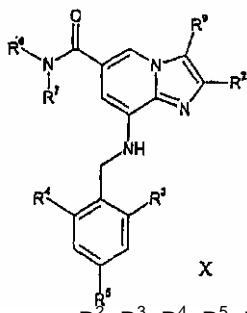
Згідно з подальшим аспектом винаходу запропоновано нові інтермедіати, що корисні при синтезі сполук згідно з винаходом.

Так, до рамок винаходу включено сполуку формули VIII



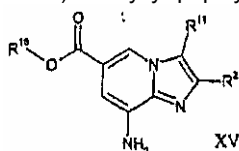
де R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> визначено для формули I, а R<sup>3</sup> - така естерна група, як COOCH<sub>3</sub>, COOCC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> тощо.

b) сполуку формули X



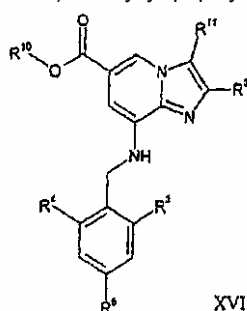
де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  та  $R^7$  визначено для формули I, а  $R^9$  - така естерна група, як  $\text{COOCH}_3$ ,  $\text{COOCCH}_2\text{CH}_3$  тощо.

с) сполуку формули XV

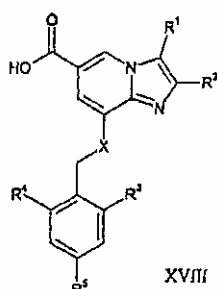


де  $R^2$  визначено для формули I,  $R^{10}$ -алкіл, а  $R^{11}$  - H чи  $\text{CH}_3$ .

д) сполуку формули XVI



де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$  визначено для формули I,  $R^{10}$ -алкіл, а  $R^{11}$  - H чи  $\text{CH}_3$ . є) сполуку формули XVIII

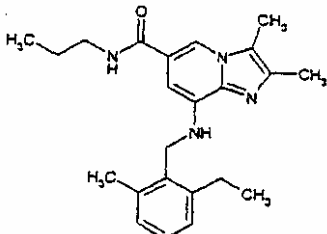


де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та X визначено для формули I

Приклади

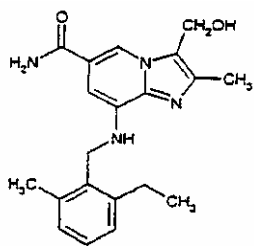
1. Виготовлення сполук згідно з винаходом

Приклад 1.1 Синтез 2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N-пропіл-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



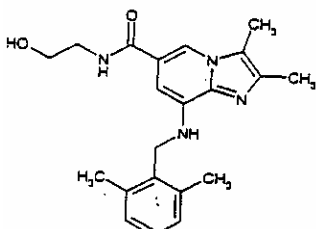
Етил 2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксилат (0,12г, 0,33ммоль), пропіламін (1,0г, 17ммоль) та каталітичну кількість ціаніду натрію кип'ятили під зворотним холодильником у метанолі (20мл) протягом 24 годин. Додаткову кількість пропіламіну (1,0г, 17ммоль) додали та реакційну суміш гріли під зворотним холодильником протягом 24 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем використовуючи діетиловий етер як елюент. Кристалізація з діетилового етеру дала 0,053 г (42%) титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,0 (t, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,65-1,75 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,7 (q, 2H), 3,4-3,5 (m, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,9 (bs, 1H), 6,2 (bs, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,85 (s, 1H).

Приклад 1.2 Синтез 8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-3-гідроксиметил-2-метилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



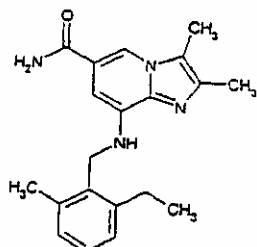
Етил 6-(амінокарбоніл)-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилат (280мг, 0,71ммоль) та борогідрид літію (16мг, 0,71ммоль) додали до тетрагідро-фурану (10мл) і реакційну суміш гріли під зворотним холодильником протягом 70 хвилин. Додаткову кількість борогідриду літію (16мг) та метанол (45мг, 1,42ммоль) додали і суміш гріли під зворотним холодильником протягом 80 хвилин. Додаткову кількість борогідриду літію (16мг) та метанол (22мг, 71ммоль) додали та суміш гріли під зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та воду (1мл) і метанол (5мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. Розчинник випарювали та залишок додали до води і перемішували протягом 80 хвилин. Кристали відфільтровували та промивали водою, етилацетатом/етанолом та діетиловим етером, одержавши потрібний продукт (115мг, 46%). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 1,15 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,7 (q, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,75 (d, 2H), 4,85 (t, 1H), 5,1 (t, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,1-7,25 (m, 3H), 7,4 (bs, 1H), 8,05 (bs, 1H), 8,3 (s, 1H).

Приклад 1.3 Синтез 2,3-диметил-8-(2,6-метилбензиламіно)-N-гідроксіетил-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



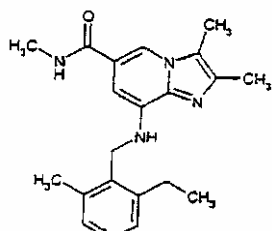
Метил 2,3-диметил-8-(2,6-диметилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксилат (0,12г, 0,33ммоль), етаноламін (0,2г, 3,3ммоль) та ціанід натрію (10мг, 0,2ммоль) кип'ятили під зворотним холодильником у диметоксітані (2мл) протягом 20 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском. Очистка залишку хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи метиленхлорид: метанол (92:8) як елюент дала продукт, який промивали діетиловим етером, одержавши 103мг (79%) титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,3 (s, 6H), 2,35 (s, 6H), 3,5-3,6 (m, 2H), 3,75-3,8 (m, 2H), 4,3 (d, 2H), 4,95 (t, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,75 (s, 1H).

Приклад 1.4 Синтез 2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]-піридин-6-карбоксаміду



8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксамід (3,3г, 16,2ммоль), 2-етил-6-метилбензилхлорид (2,73г, 16,2ммоль), карбонат калію (8,0г, 58ммоль) та йодид калію (1,1г, 6,6ммоль) додали до ацетону (150мл) та гріли під зворотним холодильником протягом 20 годин. Додаткову кількість 2-етил-6-метилбензилхлориду (1,0г, 5,9ммоль) додали та реакційну суміш гріли під зворотним холодильником протягом 7 годин. Додали метиленхлорид (60мл) та метанол (30мл). Реакційну суміш фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи метиленхлорид: метанол (100:7) як елюент. Кристалізація з етилацетату дала 2,8г (50%) титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,7 (q, 2H), 4,4 (d, 2H), 4,9 (bs, 1H), 6,0 (bs, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,9 (s, 1H).

Приклад 1.5 Синтез 8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N,2,3-триметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду

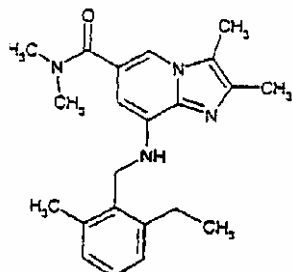


2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову кислоту (0,15г, 0,44ммоль) та тетрафлуороборат о-бензотриазол-1-іл-N,N',N'-тетраметилуронію (TBTU) (0,14г, 0,44ммоль) додали до метиленхлориду (10мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин.



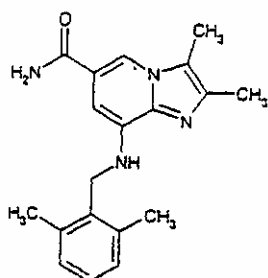
Метиламін (0,1г, 3,2ммоль) додали та реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом 1,5 години. Розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи етилацетат: метиленхлорид (1:1) як елюент. Утворений продукт обробляли діетиловим етером, одержавши 40мг (26%) потрібного продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2 (t, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,7 (q, 2H), 3,05 (d, 3H), 4,35 (d, 2H), 4,9 (t, 1H), 6,3 (bs, 1H), 6,4 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,85 (s, 1H).

Приклад 1.6 Синтез В-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N,N,2,3-тетраметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



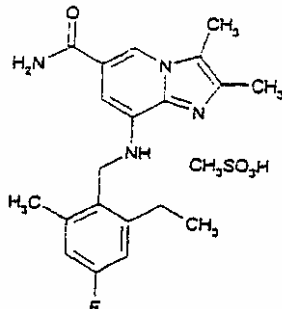
2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову кислоту (0,15г, 0,44ммоль) та тетрафлуорборат о-бензотриазол-1-іл-N,N',N'-тетраметилуронію (ТВТУ) (0,14г, 0,44ммоль) додали до дихлорметану (10мл). Диметиламін (0,063г, 1,4ммоль) додали та реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом 4 годин. Додаткову кількість диметиламіну (0,1мл) додали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок очищали хроматографією на колонці, використовуючи метиленхлорид: метанол (9:1) як елюент. Маслоподібний продукт обробляли гептаном та тверду речовину, що утворилася, відфільтровували, одержавши 0,1г (62%) титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2 (t, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,4 (s, 3H), 2,7 (q, 2H), 3,15 (s, 6H), 4,4 (d, 2H), 4,9 (t, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,45 (s, 1H).

Приклад 1.7 Синтез 2,3-диметил-8-(2,6-диметилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксамід (0,6г, 2,9ммоль), 2,6-диметилбензилхлорид (0,45г, 2,9ммоль), карбонат натрію (1,0г, 9,4ммоль) та йодид калію (0,2г, 1,3ммоль) додали до ацетону (25мл) та кип'ятили під зворотним холодильником протягом 19 годин. Додали метиленхлорид та відфільтровували неорганічні солі. Розчин промивали розчином гідрокарбонату, органічний шар відділяли, сушили та розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи метиленхлорид: метанол (100:5) як елюент та продукт промивали діетиловим етером, одержавши 0,78г (82%) титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,33 (s, 3H), 2,4 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 4,4 (d, 2H), 2,95 (bs, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,95 (s, 1H).

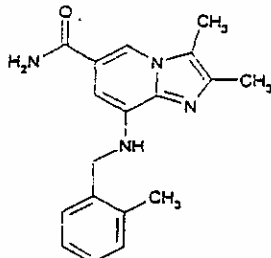
Приклад 1.8 Синтез мезилату 2,3-диметил-8-(2-етил-4-флуор-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



Мезилат 8-Аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду (0,7г, 1,9ммоль), 2-етил-1-флуор-6-метилбензилхлориду (0,26г, 1,9ммоль) та діізопропілетиламін (0,5 г, 4,2ммоль) додали до диметилформаміду (5мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додали у реакційну суміш метиленхлорид та воду, органічний шар відділяли, сушили та випарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті та етанолі і додали метансульфонову кислоту (0,2г, 2ммоль). Продукт відфільтровували та розчиняли у метиленхлориді: метанолі (2:1) та з надлишком карбонату калію. Тверду речовину відфільтровували та розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи метиленхлорид: метанол (10:1) як елюент. Залишок розчиняли в етилацетаті та додали метансульфонову кислоту (0,04г, 4ммоль). Сіль відфільтровували, одержавши 0,2г (23%) титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 1,15 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,6 (q, 2H), 4,35 (d,

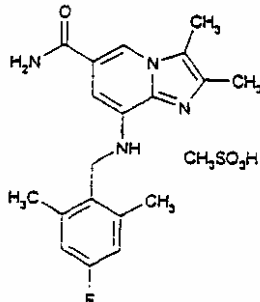
2H), 6,15 (bs, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,8 (bs, 1H), 8,3 (bs, 1H), 8,45 (s, 1H).

Приклад 1.9 Синтез 2,3-диметил-8-(2-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



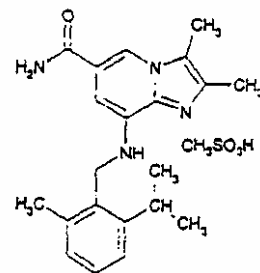
Мезилат 8-Аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду (1,0г, 2,7ммоль),  $\alpha$ -хлор-о-ксилол (0,38г, 2,7ммоль) та діізопропілетиламін (0,76г, 5,9ммоль) у диметилформаміді (7мл) перемішували при 50°C протягом 7 годин та при кімнатній температурі протягом 72 годин. Розчинник випарювали та залишок обробляли сумішшю метиленхлориду, води та невеликої кількості діізопропілетиламіну. Тверду речовину, що утворилася, відфільтровували та промивали етилацетатом, одержавши 0,11г (13%) титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 2,3 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 6,3-6,4 (m, 2H), 7,1-7,25 (m, 4H), 7,3 (bs, 1H), 7,85 (bs, 1H), 8,05 (s, 1H).

Приклад 1.10 Синтез мезилату 2,3-диметил-8-(2,6-диметил-4-флуор-бензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



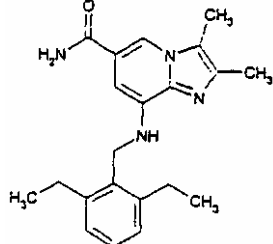
8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксамід (5,0г, 13,4ммоль), 2,6-диметил-4-флуорбензилбромід (2,91г, 13,4ммоль), діізопропілетиламін (3,8г, 29,5ммоль) та каталітичну кількість йодиду калію перемішували в диметилформаміді (20мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Воду (70мл) та метиленхлорид (2x50мл) додали у реакційну суміш і органічний шар відділяли, сушили та випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи метиленхлорид: метанол (9:1) як елюент. Продукт розчиняли в ізопропанолі та додали метансульфонову шепоту (0,3г). Сіль, що утворилася, відфільтровували та промивали ізопропанолом і діетиловим етером, одержавши 1,4г (24%) титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 2,25 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,4 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 4,4 (d, 2H), 6,1 (bs, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,8 (bs, 1H), 8,3 (bs, 1H), 8,45 (s, 1H).

Приклад 1.11 Синтез мезилату 2,3-диметил-8-(2-метил-6-ізопропілбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



Мезилат 8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду (3,0г, 8,0ммоль), 2-метил-6-ізопропілбензилхлорид (1,47г, 8,0ммоль), діізопропілетиламін (2,4г, 18,6ммоль) та каталітична кількість йодиду калію в диметилформаміді (15мл). Титульну сполуку виготовили способом з прикладу 1.10 (вихід: 1,3г, 36%)  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 1,2 (d, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,2 (m, 1H), 4,45 (d, 2H), 6,15 (bs, 1H), 7,15-7,3 (m, 3H), 7,4 (s, 1H), 7,85 (bs, 1H), 8,35 (bs, 1H), 8,45 (s, 1H).

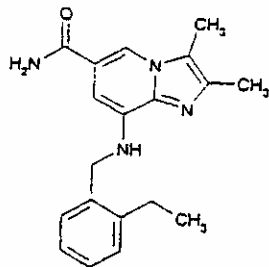
Приклад 1.12 Синтез 2,3-диметил-8-(2,6-етилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксамід мезилат (4,0г, 10,7ммоль), 2,6-діетилбензилхлорид (1,8г, 9,9ммоль), діізопропілетиламін (3,0г, 23,3ммоль) перемішували у

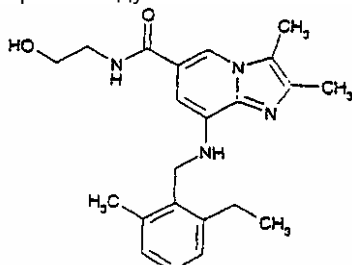
диметилформаміді (20мл) при 50°C протягом ночі та при 70°C протягом 3 годин. Воду (60мл) та метиленхлорид додали і органічний шар відділяли, сушили та випарювали. Залишок обробляли діетиловим етером та продукт відфільтровували, одержавши 1,7г (45%) титильної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2 (t, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,7 (q, 4H), 4,4 (d, 2H), 4,95 (bs, 1H), 6,15 (bs, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 7,95 (s, 1H).

Приклад 1.13 Синтез 2,3-диметил-8-(2-етилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



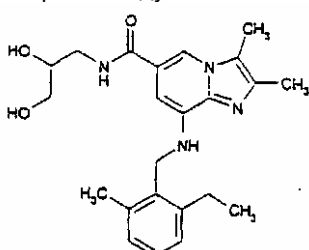
Мезилат 8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду (4,0г, 10,7ммоль), 2-етилбензилхлорид (1,65г, 10,7ммоль), діізопропілетиламін (3,0г, 23,3ммоль) у диметилформа-міді (20мл). Титильну сполуку виготовили способом з прикладу 1.12 (вихід: 1,15г, 26%) <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2 (t, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 4,5 (d, 2H), 6,3 (t, 1H), 6,4 (s, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 7,3 (bs, 1H), 7,85 (bs, 1H), 8,05 (s, 1H).

Приклад 1.14 Синтез 2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N-гідроксіетил-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



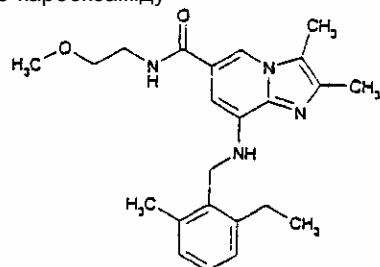
2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову кислоту (0,3г, 0,88ммоль) та тетрафлуорборат о-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуружою (TBTU)(0,29г, 0,90ммоль) додали до метиленхлориду (15мл) та суміш перемішували протягом 5 хвилин. Етаноламін (0,11г, 1,8ммоль) додали та реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом 2 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи метиленхлорид: метанол (9:1) як елюент. Кристалізація з діетилового етеру дала 0,2 (59%) потрібного продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2 (t, 3H), 2,3 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,7 (q, 2H), 3,55-3,6 (m, 2H), 3,8-3,85 (m, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,9 (t, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,05-7,2 (m, 3H), 7,75 (s, 1H).

Приклад 1.15 Синтез N-(2,3-дигідроксипропіл)-2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову кислоту (0,3г, 0,88ммоль), тетрафлуорборат о-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилурунію (TBTU) (0,29г, 0,90ммоль) та 3-аміно-1,2-пропандіол (0,16г, 1,81ммоль) у диметилформаміді (10мл). Титильну сполуку виготовили способом з прикладу 1.14 (вихід: 0,2г, 54%) <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2 (t, 3H), 1: 82-1,85 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,7 (q, 2H), 3,5-3,65 (m, 4H), 3,72-3,77 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 4,34 (d, 2H), 5,04 (t, 1H), 6,4 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,04-7,12 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,78 (d, 1H).

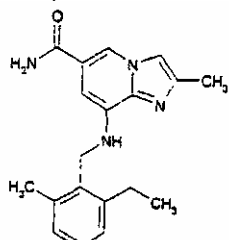
Приклад 1.16 Синтез 2,3 диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N-(2-метокаетил)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову кислоту (0,15г, 0,44ммоль),

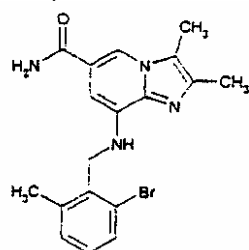
тетрафлуорборат о-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TBTU)(0,14г, 0,44ммоль) та 2-метоксietiламін (0,11г, 1,4ммоль) у метиленхлориді (10мл). Титульну сполуку виготовили способом з прикладу 1.14. Кристалізація з гексану: етилацетату, (вихід: 0,09г, 53%)  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,71 (q, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,6-3,72 (m, 4H), 4,38 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,58 (t, 1H), 7,04-7,2 (m, 3H), 7,88 (s, 1H).

Приклад 1.17 Синтез 2-метил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



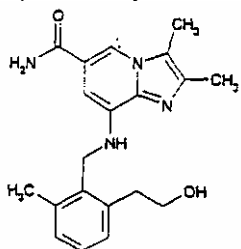
8-аміно-2-метилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксамід (3,8г, 20ммоль), 2-етил-6-метилбензилхлорид (2,8г, 17ммоль), карбонат калію (5,5г, 40ммоль) та йодид натрію (0,1г, 0,6ммоль) додали до диметилформаміду (75мл) та суміш перемішували при 50°C протягом 4 годин, та при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш фільтрували через силікагель та гель промивали метиленхлоридом. Розчинник випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи метиленхлорид: метанол (9:1) як елюент. Кристалізація з суміші метиленхлориду та гексану дала 0,13г (2%) титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,15 (t, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,64 (q, 2H), 4,32 (d, 2H), 4,89 (bs, 1H), 6,36 (s, 1H), 7,0-7,15 (m, 3H), 7,23 (s, 3H), 8,03 (s, 1H).

Приклад 1.18 Синтез 2,3-диметил-8-(2-бром-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



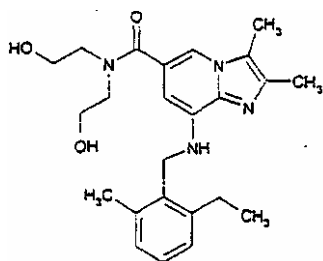
Мезилат 8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду (1,0г, 5,0ммоль), 2-бром-6-метилбензилхлорид (45%) (3,0г, 5,0ммоль) та діізопропілетиламін (2,2г, 17ммоль) додали до диметилформаміду (50мл) та перемішували при 50°C протягом 48 годин. Метиленхлорид та воду додали у реакційну суміш, органічний шар відділяли, промивали насиченим хлоридом натрію, сушили сульфатом натрію та випарювали. Очистка залишку двічі хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи метиленхлорид: метанол (10:1) та етилацетат як елюент дала 0,18г (1 %) потрібного продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,28 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 5,0 (bs, 1H), 6,05 (bs, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,95-7,1 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,87 (d, 1H).

Приклад 1.19 Синтез 2,3-диметил-8-(2-(2-гідроксietiл)-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



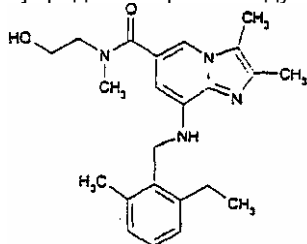
2,3-диметил-8-(2-(2-(бензилокси)етил)-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксамід (0,13г, 0,29ммоль), циклогексен (1мл),  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  як каталізатор (25мг) додали у етанол (5мл) та суміш гріли під зворотним холодильником протягом ночі. Додаткову кількість циклогексену (1мл) та  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (25мг) додали і суміш гріли під зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи метиленхлорид: метанол (9:1) як елюент. Обробка залишку хлороформом та фільтрування дала 0,1г (99%) титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2,29 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,11-7,20 (m, 3H), 8,12 (d, 1H).

Приклад 1.20 Синтез 8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N-біс(2-гідроксietiл)-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



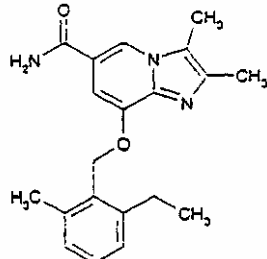
2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову кислоту (0,3г, 0,88ммоль), тетрафлуорборат о-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TBTU) (0,3г, 0,94ммоль) та діетаноламін (0,2г, 1,9ммоль) у метиленхлориді (10мл). Титульну сполуку виготовили способом з прикладу 1.14 (вихід: 0,19г, 50%)  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,2 (t, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,7 (q, 2H), 3,65 (bs, 4H), 3,9 (bs, 4H), 4,35 (d, 2H), 4,95 (bs, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,7 (s, 1H).

Приклад 1.21 Синтез 8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-N-(2-гідроксіетил)-N,2,3-триметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонову кислоту (0,3г, 0,88ммоль), тетрафлуорборат о-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TBTU) (0,3г, 0,94ммоль) та 2-(метиламіно)етанол (0,2г, 2,66ммоль) у метиленхлориді (10мл). Титульну сполуку виготовили способом з прикладу 1.14 (вихід: 0,25г, 71%)  $^1\text{H}$  ЯМР (600МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,2 (t, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,7 (q, 2H), 3,15 (s, 10H), 3,65 (bs, 2H), 3,9 (bs, 2H), 4,35 (d, 2H), 5,0 (bs, 1H), 6,25 (bs, 1H), 7,0-7,25 (m, 3H), 7,45 (bs, 1H).

Приклад 1.22 Синтез 2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензилокси)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду



6-аміно-5-(2-етил-6-метилбензилокси)нікотинамід (0,14г, 0,49ммоль), 3-броїи-2-бутанон (0,075г, 0,49ммоль) та гідрокарбонат натрію (0,1г, 1,2ммоль) додали у ацетонітрил (3мл) і гріли під зворотним холодильником протягом 20 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи дихлорметан: метанол (9:1) як елюент. Кристалізація з ацетонітрилу дала 0,058г (35%) титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,14 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,69 (q, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,51 (bs, 1H), 8,08 (bs, 1H), 8,42 (s, 1H).

## 2. Виготовлення інтермедіатів

Приклад 2.1 Синтез метил 6-аміно-5-нітронікотинату. 6-хлор-5-нітронікотинілхлорид (22,0г, 0,1моль) охолодили до  $+5^\circ\text{C}$ . Метанол додали краплями протягом 30 хвилин та реакційну суміш перемішували протягом 60 хвилин. Температура не перевищувала  $+10^\circ\text{C}$ . Амонію гідроксид (25%, 400мл) додали краплями у реакційну суміш і перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Продукт відфільтровували, промивали водою та сушили, одержавши 9,0г (45,9%) титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,95 (s, 3H), 6,3 (bs, 1H), 8,0 (bs, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

Приклад 2.2 Синтез метил 5,6-діамінонікотинату. Метил 6-аміно-5-нітронікотинат (9,0г, 46ммоль) та невелику кількість каталізатору Pd/C додали у метанол (200мл) та суміш гідровали при кімнатній температурі та атмосферному тиску до припинення поглинання водню. Після фільтрування через целіт, метанол випарювали під зниженим тиском, одержавши титульну сполуку, 7,0г (92%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,3 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 8,35 (s, 5H).

Приклад 2.3 Синтез метил 8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксилату. Метил 5,6-діамінонікотинат (0,9г, 5,4ммоль) та 3-бром-2-бутанон (0,9г, 6,0ммоль) додали у ацетонітрил (30мл) та кип'ятили під зворотним холодильником протягом 24 годин. При охолодженні деякий продукт відфільтровували як гідробромід 20мл фільтрату випарювали під зниженим тиском та додали діетиловий етер. Додатковий продукт відфільтровували як гідробромід, який розчиняли у метиленхлориді та промивали розчином гідрокарбонату. Органічний шар відділяли, сушили сульфатом натрію та випарювали, одержавши 0,7г (59%) потрібної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,4 (s, 6H), 3,9 (s, 3H), 4,5 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 8,1 (s, 1H).

Приклад 2.4 Синтез метил 2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксилату. Метил 8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксилат (0,7г, 3,2ммоль), 2-етил-6-

метилбензилхлорид (0,54г, 3,2ммоль), карбонат калію (0,9г, 6,4ммоль) та каталітичну кількість йодиду калію додали до ацетонітрилу (20мл) та кип'ятили під зворотним холодильником протягом 6 годин. Після фільтрування ацетонітрил випарювали під зниженим тиском, одержавши масло. Маслянистий залишок розчиняли у метиленхлориді та промивали водою. Органічний шар відділяли, сушили сульфатом натрію та випарювали одержавши тверду речовину. Очистка хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи метиленхлорид: етилацетат (10:1) як елюент дала 0,42г (38%) титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,15 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (d, 2H), 4,9 (bs, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,05-7,2 (m, 3H), 8,1 (s, 1H).

Приклад 2.5 Синтез 2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоної кислоти. Метил 2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксилат (0,4г, 1,1ммоль) додали до суміші 1,4-діоксану (6мл) та 2М NaOH (6мл) і гріли під зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Діоксан випарювали під зниженим тиском та водний розчин підкислювали додаванням 2М HCl, а потім підлучували додаванням насиченого розчину гідрокарбонату. Тверду речовину, що утворилася, відфільтровували, одержавши 0,35 г (91%) титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (t, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,7 (q, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,65 (t, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,05-7,2 (m, 3H), 7,95 (s, 1H).

Приклад 2.6 Синтез етил 8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксилату. Етил 5,6-діамінонікотинат (1,4г, 7,7ммоль) та 3-бром-2бутанрн (1,6г, 7,2ммоль) додали у 1,2-диметоксіетан (50мл) та кип'ятили під зворотним холодильником протягом 20 годин. Розчинник випарювали та залишок розчиняли у метиленхлориді, метиленхлоридний розчин промивали насиченим гідрокарбонатом натрію та сушили сульфатом натрію. Розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи метиленхлорид: метанол (10:1) як елюент, одержавши 0,3г (17%) титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,4 (t, 3H), 2,4 (s, 6H), 4,35 (q, 2H), 4,6 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 8,2 (s, 1H).

Приклад 2.7 Синтез етил 2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксилату. Етил 8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксилат (0,7г, 3,0ммоль), 2-етил-6-метилбензилхлорид (0,5г, 3,0ммоль), карбонат натрію (0,64г, 6,0ммоль) та каталітичну кількість йодиду калію додали до ацетону (50мл) та кип'ятили під зворотним холодильником протягом 20 годин. Після фільтрування ацетон випарювали під зниженим тиском, одержавши масло. Маслянистий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи діетиловий етер: петролейний етер (1:1) як елюент, одержавши 0,12г (9%) титульного продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25 (t, 3H), 1,5 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 4,45-4,5 (m, 4H), 4,9 (bs, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,05-7,2 (m, 3H), 8,1 (s, 1H).

Приклад 2.8 Синтез 6-аміно-5-нітронікотинаміду Розчин 6-хлор-5-нітронікотинотхлориду (38г, 0,2ммоль) у тетрагідрофурані (500мл) перемішували при +5°C та пропускали через нього аміак. Через 1 годину реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та пропускали через нього аміак протягом ще 2,5 годин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Тверду речовину відфільтровували, промивали водою та сушили і випарювали, одержавши 18,5г (51%) титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,4 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,3 (s, 2H), 8,8 (s, 2H).

Приклад 2.9 Синтез 5,6-діамінонікотинаміду. Суспензію 6-аміно-5-нітронікотинаміду (18г, 99ммоль) та каталітичну кількість Pd/C у метанолі (600мл) та суміш гідрували при кімнатній температурі та атмосферному тиску до припинення поглинання водню. Наступним фільтруванням через целіт, метанол випарювали під зниженим тиском, одержавши титульну сполуку, 14,5г (96%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 5,0 (bs, 2H), 6,1 (bs, 2H), 6,9 (bs, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,55 (bs, 1H), 7,9 (s, 1H).

Приклад 2.10 Синтез 8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду 5,6-діамінонікотинамід (12,5г, 82ммоль), 3-бром-2-бутанон (13,6,90ммоль) та ацетонітрил (150мл) кип'ятили під зворотним холодильником протягом 20 годин. Ще 3-бром-2-бутанон (4,0г, 26,5ммоль) додали та реакційну суміш гріли під зворотним холодильником протягом 5 годин. Тверду речовину відфільтровували при охолодженні і додали до метиленхлориду (150мл), метанолу (150мл) та карбонату калію (22г, 160ммоль) та перемішували протягом 30 хвилин. Тверду речовину відфільтровували та розчинник випарювали, одержавши маслянистий залишок. Очистка хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи метиленхлоридом: метанолом (5:1) дала 3,3г (20%) титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,25 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 5,6 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,15 (bs, 1H), 7,85 (bs, 1H), 8,05 (s, 1H).

Приклад 2.11 Синтез етил 8-аміно-6-(амінокарбоніл)-2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилату. 5,6-діамінонікотинамід (2,0г, 13,4ммоль), етил-2-хлорацетоацетат (2,38г, 14,4ммоль) та етанол (40мл) кип'ятили під зворотним холодильником протягом 20 годин. Осад відфільтровували та промивали етанолом і діетиловим етером. Тверду речовину суспендували у воді, підлучували розчином гідроксиду натрію та відфільтровували. Промивка твердої речовини водою та діетиловим етером дала 0,42г (12%) потрібного продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,4 (t, 3H), 2,6 (s, 3H), 4,35 (q, 2H), 5,95 (bs, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,35 (bs, 1H), 8,0 (bs, 1H), 9,0 (s, 1H).

Приклад 2.12 Синтез етил 6-(амінокарбоніл)-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилату. Етил 8-аміно-6-(амінокарбоніл)-2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилат (0,41г, 1,6ммоль), 2-етил-6-метилбензилхлорид, карбонат натрію (0,7г, 6,6ммоль), йодид натрію (0,15г, 1,0ммоль) та ацетон (20мл) гріли під зворотним холодильником протягом 44 годин. Метиленхлорид додали та тверду речовину відфільтровували. Фільтрат випарювали під зниженим тиском, очистка залишку хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи метиленхлоридом: метанол (100:4) дала 0,35г (56%) титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,7 (q, 2H), 4,4-4,45 (m, 4H), 5,0 (t, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 3H), 9,2 (s, 1H).

Приклад 2.13 Синтез мезилату 8-аміно-2-метилімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксаміду. 5,6-діамінонікотинамід (10г, 66ммоль), хлорацетон (6,1г, 66ммоль) та гідрокарбонат натрію (11,2г, 132ммоль) додали до диметилформаміду (200мл) та суміш перемішували протягом 72 годин при кімнатній температурі. Більшу частину розчиннику випарювали під зниженим тиском та додали метансульфонову кислоту (6г,

63ммоль). Ще частину розчиннику випарювали під зниженим тиском та додали до залишку етанол. При нагріванні суміші до 60°C продукт кристалізували як сіль та відфільтровували, одержавши 6г (32%) титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,3 (s, 6H), 7,25 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,6 (s, 1H).

Приклад 2.14 Синтез 1-бром-2-ізопропіл-6-метилбензолу. 2-ізопропіл-6-метиланілін (14,9г, 0,1моль) розчиняли у конц. HBr (40мл). Суміш охолодили до 5°C. Нітрит натрію (7,0г, 0,1моль) у воді (15мл) додали при температурі нижче 10°C. Розчин бромиду купруму(I) у конц. HBr (10мл) додали у реакційну суміш та давали їй нагрітись до кімнатної температури. Суміш перемішували протягом 1 години, при кімнатній температурі та протягом 30 хвилин при 40°C. Додали гексан і органічний шар відділяли та випарювали. Очистка хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи гексан як елюент, дала 6,9г (32%) титульної сполуки як масло. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23 (d, 6H), 2,43 (s, 3H), 3,4-3,55 (m, 1H), 7,05-7,2 (m, 3H).

Приклад 2.15 Синтез 2-ізопропіл-6-метилбензальдегіду. До розчину 1-бром-2-ізопропіл-6-метилбензолу (6,9г, 32,4ммоль) у діетиловому етері (50мл) додали ошурки магнію (0,9г, 37ммоль) і суміш гріли під зворотним холодильником в атмосфері азоту поки реакція не починалася та потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Диметилформамід (4мл) додали краплями протягом 10 хвилин і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію (30 мл) додали і суміш перемішували протягом 1 години. Органічний шар відділяли, фільтрували та випарювали. Очистка хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи гексан:метиленхлорид (3:2) як елюент, дала 1,75г (33%) титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 (d, 6H), 2,55 (s, 3H), 3,7-3,8 (m, 1H), 7,1-7,4 (m, 3H), 10,65 (s, 1H).

Приклад 2.16 Синтез 2-ізопропіл-6-метилбензилового спирту. До розчину 2-ізопропіл-6-метилбензальдегіду (1,75г, 10,8ммоль) у метанолі (15мл) додали борогідрид натрію (0,35г, 9,5ммоль) та суміш перемішували 1 годину при кімнатній температурі. Розчинник випарювали під зниженим тиском та до залишку додали гексан і воду. Органічний шар відділяли та випарювали, одержавши 1,73г (98%) титульної сполуки як масло. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 (d, 6H), 2,45 (s, 3H), 3,3-3,4 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 7,05-7,2 (m, 3H).

Приклад 2.17 Синтез 2-ізопропіл-6-метилбензилхлориду. До розчину 2-ізопропіл-6-метилбензилового спирту (1,7г, 10,4ммоль) у метиленхлориді (20мл) додали тіонілхлорид (1,7г, 14ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок фільтрували через силікагель, використовуючи метиленхлорид як елюент. Розчинник випарювали під зниженим тиском, одержавши 1,83г (96%) титульної сполуки як масло. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 (d, 6H), 2,45 (s, 3H), 3,25-3,35 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 7,05-7,25 (m, 3H).

Приклад 2.18 Синтез 2-бром-6-метилбензилбромиду. Суміш 3-бром-о-ксилолу (15г, 81ммоль), N-бромсукцинімід (15,1г, 85,1ммоль), дибензоїлпероксиду (0,65г) та тетрахлорметану (150мл) гріли під зворотним холодильником протягом 5 годин. Після фільтрування фільтрат промивали гідросульфідом натрію та водою. Органічний шар сушили сульфатом натрію та випарювали у вакуумі. Хроматографія (SiO<sub>2</sub>) (петролейний етер: етилацетат, 100:4) дала 16,8г фракції суміші, що містить 45% титульної сполуки. Цю суміш використовували без подальшої очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,5 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 7,05-7,45 (m, 3H).

Приклад 2.19 Синтез 2-(2-бром-3-метилфеніл)ацетонітрилу 2-бром-1-(бромметил)-3-метилбензол (15г, 0,057ммоль) та ціанід калію (9,6г, 0,148ммоль) додали до диметилформаміду (75мл) та перемішували при 90°C протягом ночі. Розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок розподіляли між водою (150мл) та метиленхлоридом. Водний шар екстрагували двічі метиленхлоридом, органічні екстракти відділяли, промивали двічі з водою та випарювали під зниженим тиском. Очистка залишку хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи гептан: метиленхлорид (3:7) як елюент дала 8,0г (67%) титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,44 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,22-7,37 (m, 3H).

Приклад 2.20 Синтез 2-(2-бром-3-метилфеніл)оцтової кислоти. 2-(2-бром-3-метилфеніл)ацетонітрил (8,0г, 0,038ммоль) додали до суміші води (60мл) та сульфатної кислоти (50мл) і гріли під зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури додали воду (200мл) і суміш двічі екстрагували метиленхлоридом. Екстракти в метиленхлориді поєднували, двічі промивали водою, сушили та випарювали, одержавши 7,9г (90,8%) титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,42 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,09-7,18 (m, 3H).

Приклад 2.21 Синтез етил. 2-(2-бром-3-метилфеніл)ацетату 2-(2-бром-3-метилфеніл)оцтову кислоту (7,9г, 0,034ммоль) та сульфатну кислоту (0,1мл) додали у етанол (25мл) і суміш гріли під зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник випарювали та до залишку додали насичений карбонат натрію. Водний розчин екстрагували двічі діетиловим етером, органічні екстракти поєднували, промивали двічі водою, сушили та випарювали, одержавши потрібний продукт як масло. (8,5г, 97,7%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,16 (q, 2H), 7,06-7,14 (m, 3H).

Приклад 2.22 Синтез 2-(2-бром-3-метилфеніл)-1-етанолу. LiAlH<sub>4</sub> (3,1г, 0,083ммоль) суспендували у сухому тетрагідрофурані (100мл) в атмосфері аргону. Етил 2-(2-бром-3-метилфеніл)ацетат (8,5г, 0,033ммоль) розчинений у сухому тетрагідрофурані (50мл) додали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш охолодили на льоду та краплями додали 3,1мл води, а потім 3,1мл 15% гідроксиду натрію і далі 9,3мл води. Через 15 годин тверду речовину відфільтровували та старанно промивали тетрагідрофураном. Фільтрат видаляли випарюванням. Очистка залишку фільтруванням через силікагель, використовуючи метиленхлорид: метанол (9:1) як елюент, дала 7,0г (98,6%) титульної сполуки як масло. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,39 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 7,04-7,10 (m, 3H).

Приклад 2.23 Синтез бензил 2-бром-3-метилфенетилового етеру. Гідрид натрію (50% у маслі) (1,7г, 0,036ммоль) суспендували у сухому тетрагідрофурані (75мл) в атмосфері аргону. 2-(2-бром-3-метилфеніл)-1-етанол (7,0г, 0,033ммоль), розчинений у тетрагідрофурані (25мл), додали краплями протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Бензилбромід (6,2г, 0,036ммоль) додали і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Обережно додали воду (1,0мл) і розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок розподіляли між водою та діетиловим етером та водний шар двічі екстрагували діетиловим етером. Екстракти в ефірі поєднували, двічі промивали з водою, та випарювали. Очистка залишку хроматографією на

колонці з силікагелем, використовуючи гептан:метиленхлорид (7:3) як елюент дала 7,5г (74,3%) титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,38 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,04-7,08 (m, 3H), 7,21-7,30 (m, 5H).

Приклад 2.24 Синтез 2-[2-(бензоїлокси)етил]-6-метилбензальдегіду. До розчину бензил 2-бром-3-метилфенетилового етеру (3,2г, 0,0105моль) у сухому тетрагідрофурані в атмосфері азоту при -65°C додали третбутиллітій (1,7М в пентані) (10,5мл, 0,018моль) та суміш перемішували при -20°C протягом 30 хвилин. Диметилформамід (1,5г, 0,021моль) додали краплями при -65°C та суміш перемішували при -20°C протягом 30 хвилин і при кімнатній температурі протягом 1 години. До розчину обережно додавали воду та 2М HCl до кислої реакції і суміш перемішували протягом 30 хвилин. До суміші додали діетиловий етер (50мл), органічний шар відділяли, промивали насиченим карбонатом натрію та водою. Органічний шар відділяли, сушили та випарювали. Очистка залишку хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи гептан:метиленхлорид (2:8) як елюент, дала 1,0г (38,5%) титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,55 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,05-7,31 (m, 8H), 10,54 (s, 1H).

Приклад 2.25 Синтез 8-((2-[2-(бензилокси)етил]-6-метилбензил)аміно)-2,3-диметилімідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксаміду. До розчину мезилату 8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-a]піридин-6-карбоксаміду 1,4 35г (0,0038моль) у метанолі (20мл) в атмосфері азоту додали хлорид цинку (1,0г, 0,0039моль), розчинений у метанолі (10мл) та суміш перемішували протягом 30 хвилин. До суміші додали 2-[2-(бензилокси)етил]-6-метилбензальдегід (1,0г, 0,0039моль) та ціаноборогідрид натрію (0,48г, 0,0076моль) і гріли під зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, додали триетиламін (4мл), суміш перемішували протягом 30 хвилин і розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи метиленхлорид: метанол (9:1) як елюент. Залишок розчиняли у діетиловому етері, обробляли діетиловим етером/HCl та осажденний продукт відфільтровували як сіль з HCl, яку розчиняли у метиленхлориді та промивали насиченим карбонатом натрію. Органічний шар відділяли, промивали водою, сушили та випарювали, одержавши 0,13г (7,7г) титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,31 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,98 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 4,37 (d, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,02 (bs, 1H), 6,29 (bs, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,03-7,26 (m, 8H), 7,91 (s, 1H).

Приклад 2.26 Синтез 2-етил-6-метилбензил 5-(2-етил-6-метилбензилокси)-6-нітронікотинату. 5-гідрокси-6-нітронікотинову кислоту (1г, 5ммоль), 2-етил-6-метилбензилхлорид (1,85г, 11ммоль), N,N-діізопропіламін (1,75г, 14ммоль) та йодид тетрабутиламонію (0,1г) додали у ацетонітрил (10мл) та гріли під зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок розчиняли у метиленхлориді і промивали водою. Органічний шар відділяли, сушили та випарювали. Очистка залишку хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи н-гексан: метиленхлорид (1:1) як елюент, дала 0,7г (29%) титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,7 (q, 2H), 2,8 (q, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 7,05-7,3 (m, 6H), 8,2 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).

Приклад 2.27 Синтез 6-аміно-5-(2-етил-6-метилбензилокси)нікотинаміду. 2-етил-6-метилбензил 5-(2-етил-6-метилбензилокси)-6-нітронікотинат (0,7г, 2ммоль) додали до розчину аміаку у метанолі (5-10%)(40мл) та суміш перемішували при 35°C протягом 96 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском. Очистка залишку двічі хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи етилацетат/метиленхлорид (1:1) та метанол/метиленхлорид (1:9) як елюент, дала 0,14г (31%) титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21 (t, 3H), 1,87 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,72 (q, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,99 (bs, 2H), 7,1-7,3 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

#### Біологічні тести

##### 1. Досліди in vitro

Інгібування секреції кислоти видаленими шлунковими залозами кролів. Інгібування секреції кислоти in vitro видаленими шлунковими залозами кролів виміряли як описано Berglindh et al. (1976) Acta Physiol. Scand. 97,401-414.

##### Визначення активності H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-АТФази

Мембранні везикули (2,5-5мкг) інкубували протягом 15 хвилин при +37°C у 18мМ буфері Pipes/Tris з pH 7,4, що містить 2мМ MgCl<sub>2</sub>, 10мМ KCl та 2мМ АТФ. Активність АТФази оцінювали за вивільненням з АТФ неорганічного фосфату, як описано LeBel et al. (1978) Anal. Biochem. 85,86-89.

##### 2. Досліди in vivo

Інгібування секреції кислоти у самиць щурів. Використовували самиць щурів породи Sprague-Dawley, яких оснащували канюльованими фістулами в шлунку (люмен) та верхній частині дванадцятипалої кишки для збору секрету шлунка та введення тест-речовин, відповідно. Відновлювальний період після операції складав 14 днів перед початком тестування.

Перед тестуванням тварин позбавляли їжі, але не води протягом 20 годин. Шлунок кількаразово промивали через шлункову канюлю водопровідною водою (+37°C), та введенням підшкірно 6мл розчину Рінгера з глюкозою. Секрецію кислоти стимулювали введенням протягом 2,5-4 годин (1,2мл/годину, підшкірно) пентагастрину та карбахолу (20 та 110ммоль/кгтод, відповідно), протягом цього часу секрет шлунка відбирали 30-хвилинними фракціями. Тест-речовини чи середовище давали через 60 хвилин після початку стимуляції (внутрішньовенні та інтрадуоденальні дози, 1мл/кг), чи за 2 години до початку стимуляції (пероральна доза 5мл/кг, шлункова канюля закрита). Інтервал часу між дозою та стимуляцією можна збільшувати для вивчення тривалості дії. Зразки шлункового соку титрували до pH 7,0 0,1М NaOH, вихід кислоти розраховували за об'ємом та концентрацією титранту.

Подальші розрахунки базувалися на групі вимірів 4-6 щурів. У випадку застосування протягом стимуляції: вихід кислоти в період після застосування тест-речовини чи середовища виражали як дрібні реакції, приймаючи вихід кислоти у 30-хвилинний період перед застосуванням за 1,0. Процент інгібування розраховували за викликаними тест-сполукою та середовищем дрібними реакціями. Процент інгібування розраховували безпосередньо за виходом кислоти, що реєстрували після тест-речовини та середовища.

Біопридатність для щурів. Використовували дорослих щурів породи Sprague-Dawley. За 1-3 доби до дослідів усіх щурів під анестезією канюлювали у ліву сонну артерію. Використовували для внутрішньовенних дослідів



щурів також канюлювали у яремну вену (Porovic 1960) J.Appl. Physiol. 15, 727-728). Канюлі виводили на задню частину шиї.

Зразки крові (0,1-0,4г) регулярно відбирали з сонної артерії з інтервалом до 5,5 годин після прийнятої дози. Зразки заморожували до аналізу тест-сполуки.

Біопридатність визначали розрахунком часткового між площиною під кривою концентрації в крові/плазмі (AUC) з наступним (i) інтрадуоденальним (i.d.) чи пероральним (p.o.) застосуванням та (ii) внутрішньовенним (i.v.) застосуванням для щура та собаки, відповідно.

Площу під кривою залежності концентрації від часу, AUC, визначали за логарифмічно-лінійним трапецоїдальним правилом та екстраполювали на безкінечність поділом останньої визначеної концентрації в крові елімінацією константи для щурів на кінцевій фазі. Системну біопридатність (F%) після інтрадуоденального чи перорального застосування розраховували як

$$F(\%) = (AUC(p.o. \text{ чи } i.d.) / AUC(i.v.)) \times 100.$$

Інгібування секреції шлункової кислоти та біопридатність у притомних собак. Використовували мисливських лабрадорів та харієрів, яких оснащували дуоденальними фістулами для введення тест-сполуки чи середовища та канюльованими шлунковими фістулами чи кишнями Хейденхайма для збору секрету шлунка.

Перед тестуванням секреції тварини голодували протягом приблизно 18 годин з отриманням води досхочу. Секрецію шлункової кислоти стимулювали упритул до 6,5 годин інфузією дигідрохлориду гістаміну (12мл/годину) в дозах приблизно 80% від індивідуальної максимальної секреторної реакції, та відбирали шлунковий сік послідовними 30-хвилинними фракціями. Тест-речовину чи середовище давали перорально, i.d. чи i.v., через 1 чи 1,5 годин після початку інфузії гістаміну, в об'ємі 0,5мл/кг маси тіла. У випадку перорального застосування, слід звертати увагу, щоб тест-сполуку застосовували до секреції кислоти в основному шлунку собак з кишнями Хейденхайма.

Кислотність зразків шлункового соку визначали титруванням до pH 7,0, і розраховували вихід кислоти. Вихід кислоти протягом збору після застосування тест-речовини чи середовища виражали як дрібні реакції, приймаючи вихід кислоти у 30-хвилинний період перед застосуванням за 1,0. Процент інгібування розраховували за викликаними тест-сполукою та середовищем дрібними реакціями.

Зразки крові для аналізу концентрації тест-сполуки у плазмі відбирали з інтервалом до 4 годин після прийнятої дози. Плазму відділяли та заморожували в інтервалі 30 хвилин після збору та потім аналізували. Системну біопридатність (F%) після інтрадуоденального чи перорального застосування розраховували як описано вище для щурів.