



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80579

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 3/04

A61P 3/06

A61P 3/10

A61P 9/10

C07D 471/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) СПОЛУКИ ІМІДАЗОПІРИДИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ЇХ
МІСТИТЬ

1

2

(21) a200505316

(22) 04.11.2003

(24) 10.10.2007

(86) PCT/FR03/03277, 04.11.2003

(31) 02/13802

(32) 05.11.2002

(33) FR

(72) РАУЛЬ СІЛЬВЕН, ЛАНЦЕЛОТ ЖАН-ШАРЛЬ,
КОПП МАРИНА, КЕНЬЯР ДАНІЕЛЬ-ЕНРІ,
ПФЕЙФЕР БРЮНО, РЕНАР ПЬЄР, БІЗО-ЕСПІЯР
ЖАН-ГІЙ

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ

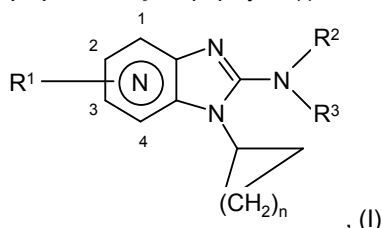
(56) EP 0 638 568

US 2002/082425

WO A1 9825921

WO 0012089

(57) 1. Сполуки формули (I)



де:

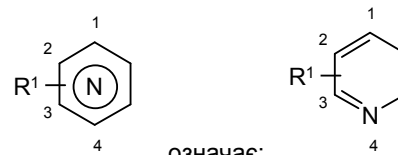
R^1 являє собою атом водню, атом галогену або алкільну, полігалоалкільну, ціано, нітро, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, амінокарбонільну, алкіламінокарбонільну або діалкіламінокарбонільну групу,
 R^2 являє собою атом водню, алкільну групу, арильну групу, що необов'язково заміщується, гетероарильну групу, що необов'язково заміщується, або групу R^{20} -C(X)-,

де:

R^{20} являє собою алкільну групу, алкоксигрупу, аміногрупу, алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, арильну групу, що необов'язково заміщується, або гетероарильну групу, що необов'язково заміщується,

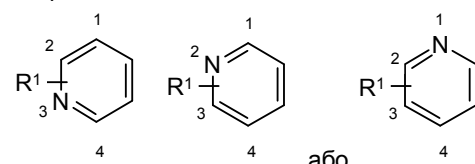
X являє собою атом кисню, атом хлору або групу NR^{21} , де R^{21} являє собою атом водню або алкільну групу,

R^3 являє собою атом водню або алкільну групу,
n являє собою ціле число від 1 до 6 включно,



зображення

означає:



їх енантіомери, діастереоізомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, де:

- термін "алкіль" означає лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,
- термін "алкокси" означає алкілоксигрупу, в якій алкільний ланцюг, який є лінійним або розгалуженим, містить від 1 до 6 атомів вуглецю,
- термін "арил" означає фенільну або біфенільну групу,
- термін "полігалоалкіль" означає лінійний або розгалужений вуглецевий ланцюг від 1 до 3 атомів вуглецю і від 1 до 7 атомів галогену,
- термін "гетероарил" означає групу, яка має від 5 до 11 кільцевих членів, яка є моноциклічною або біциклічною, в якій щонайменше одне з кілець є ароматичним, і яка містить в моноциклічній кільцевій системі або в біциклічній кільцевій системі 1, 2 або 3 гетероатоми, які вибираються з азоту, кисню і сірки, і
- термін "необов'язково заміщений", який пов'язаний з виразами арил і гетероарил, означає, що групи, про які йде мова, є заміщеними одним або двома однаковим або різними замісниками,

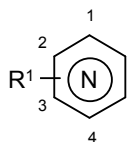
(13) C2

(11) 80579

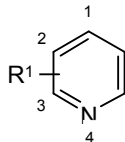
(19) UA

вибраними з атомів галогену і груп алкілу, алкокси, полігалкоалкілу, гідрокси, ціано, нітро, аміно (необов'язково заміщеного однією або двома алкільними групами) і $-C(O)R_d$, де R_d являє собою групу, вибрану з гідрокси, алкокси і аміно, повинно бути зрозумілим, що гетероарильна група може також бути заміщеною оксогрупою на неароматичній частині гетероарилу.

2. Сполуки формули (I) за п. 1, де зображення



відповідає



їх енантіомери, діастереоізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

3. Сполуки формули (I) за п. 1 або 2, де R^1 являє собою атом водню, їх енантіомери, діастереоізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

4. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, де R^2 являє собою атом водню, їх енантіомери, діастереоізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

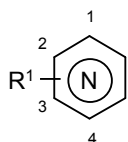
5. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, де R^2 являє собою групу $R^{20}-C(O)-$, їх енантіомери, діастереоізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

6. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-5, де R^3 являє собою атом водню, їх енантіомери, діастереоізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

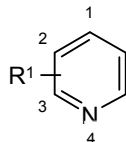
7. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, 5 або 6, де R^{20} являє собою алкоксигрупу, їх енантіомери, діастереоізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

8. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-7, де n являє собою ціле число від 4 до 6 включно, їх енантіомери, діастереоізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

9. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-8, де



являє собою

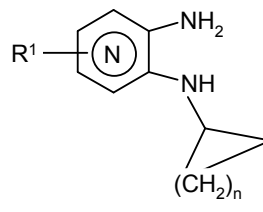


, R^1 являє собою атом водню, R^2 являє собою атом водню або групу $R^{20}-C(O)-$, де R^{20} являє собою алкоксигрупу, і n дорівнює 4 або 5, їх енантіомери, діастереоізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

10. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-4, 6, 8 або 9, яка являє собою 3-циклопентил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-амін.

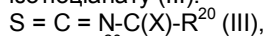
11. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-4, 6 або 8, яка являє собою 3-циклооктил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-амін.

12. Спосіб одержання сполук формули (I), вказаних в п. 1, який **відрізняється** тим, що як вихідний матеріал використовують сполуки формули (II):

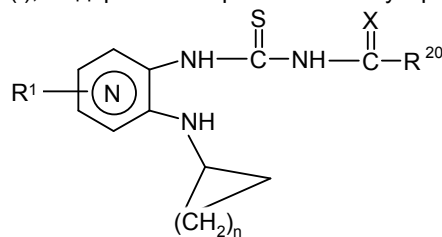


, (II)

де R^1 і n є такими ж, як визначено для формули (I), сполуки формули (II) конденсують зі сполуками ізотіоціанату (III):



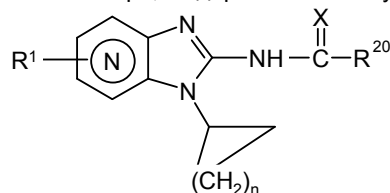
де X і R^{20} є такими ж, як визначено для формули (I), з одержанням проміжних сполук формули (IV):



, (IV)

де R^1 , n , X і R^{20} є такими ж, як визначено для формули (I),

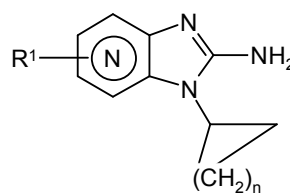
сполуки формули (IV) піддають внутрішньомолекулярній циклізації в основному середовищі і у присутності прийнятного каталізатора, з одержанням сполук формули (I/a):



, (I/a)

які являють собою конкретні випадки сполук формули (I), де R^1 , n , X і R^{20} є такими ж, як визначено для формули (I),

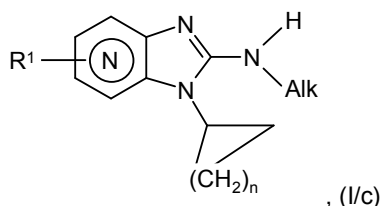
сполуки формули (I/a) необов'язково перетворюють, в кислотному середовищі, в сполуки формули (I/b):



, (I/b)

які являють собою конкретні випадки сполук формули (I), де R^1 і n є такими ж, як визначено для формули (I),

у сполуках формули (I/b) аміногрупи можуть функціоналізувати в основному середовищі, за допомогою алкілгаліду $Alk-Z$ (де Alk являє собою алкільну групу і Z являє собою атом галогену), з одержанням сполуки формули (I/c):



які являють собою конкретні випадки сполук формули (I), де R^1 і n є такими ж, як визначено для формули (I), і Alk є таким же, як визначено вище, сполуки формул (I/b) і (I/c) можуть, в основному середовищі, необов'язково у присутності відповідних каталізаторів, піддавати реакції з R^2-Z' (де R^2 є таким же, як визначено для формули (I), і Z' являє собою нуклеофільну групу, таку як атом галогену або тригалоалкільну групу), з одержанням сполуки формули (I), сполуки формул (I/a), (I/b) і (I/c) складають сукупність сполук формули (I),

- які, при необхідності, очищують відповідно до звичайної техніки очищення,

- які розділяють, де необхідно, на стереоізомери відповідно до звичайної техніки розділення,

- які перетворюють, якщо бажано, в їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, повинно бути зрозумілим, що:

- в будь-який момент, який вважається придатним, в ході способу, описаного вище, для потреб синтезу карбонілу, аміно або алкіламіногрупа(и) вихідних реагентів (II) і (III) може бути захищена і потім, після конденсації, для неї може бути знятий захист,

- реагенти (II) і (III) одержують відповідно до відомих методик, які описуються в літературі.

13. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт щонайменше одну сполуку, вказану в будь-якому з пп. 1-11, одну або в поєднанні з одним або більше інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними ексципієнтами або носіями.

14. Фармацевтична композиція, вказана в п. 13, яка містить щонайменше один активний інгредієнт, вказаний в будь-якому з пп. 1-11, для застосування в одержанні ліків для використання як активатора AMPK.

15. Фармацевтична композиція, вказана в п. 13, яка містить щонайменше один активний інгредієнт, вказаний в будь-якому з пп. 1-11, для застосування в одержанні ліків для лікування інсуліннезалежних діабетів типу II, ожиріння, діабетів типу I, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії і їх серцево-судинних ускладнень.

16. Фармацевтична композиція, вказана в п. 13, яка містить щонайменше один активний інгредієнт, вказаний в будь-якому з пп. 1-11, для застосування в одержанні ліків для лікування діабетів типу I і II і їх серцево-судинних ускладнень.

17. Фармацевтична композиція, вказана в п. 13, яка містить щонайменше один активний інгредієнт, вказаний в будь-якому з пп. 1-11, для застосування в одержанні ліків для лікування діабетів типу I і II.

Винахід відноситься до нових сполук імідазопіридину, до способу їх одержання і до фармацевтичних композицій, які їх містять.

Зі структурної точки зору, дуже багато прикладів сполук імідазопіридину є відомими з літератури, особливо за їх терапевтичні властивості. З метою прикладу, деякі сполуки використовуються у лікуванні розладів центральної нервової системи [WO 0153263], вірусних інфекцій [WO 0100611], алергій [EP 144101] або різних типів раку [WO 0244156].

AMP-активована протеїнкіназа (AMPK) являє собою протеїнкіназу, яка залучена у клітинну відповідь на енергетичний стрес. Протеїн активується зростанням у внутрішньоклітинних концентраціях AMP з наступним падінням в рівні концентрації АТР, під час фізичних вправ, наприклад.

AMPK фосфорилує і модифікує активність ключових ферментів метаболізму вуглеводу. Фактично, AMPK відіграє важливу роль в ліпогенезі, тому, що вона інгібує синтез жирних кислот і холестерину за допомогою інактивування ацетил-CoA карбоксилази і HMG коредуктази. AMPK зменшує експресію синтаз жирних кислот (FAS), що контролює синтез тригліцеридів.

Крім того, AMPK також зменшує експресію одного з ключових ферментів неоглюкогенезу

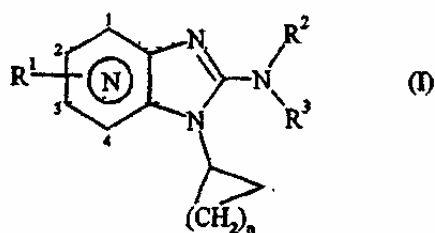
(PEPCK), що проявляє себе в інгібуванні вироблення печінкою глюкози.

Нарешті, AMPK збільшує споживання глюкози за допомогою полегшення транспортування глюкози в м'язі.

Всі ці властивості об'єднуються, щоб зробити AMPK переважним об'єктом у лікуванні діабету і метаболічних розладів, пов'язаних з ним, відповідно, пошук фармакологічних активаторів AMPK має фундаментальне значення для лікування таких патологій [див. Winder WW and Hardie DG: AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes; Am. J. Physiol., 40: E1-E10, (1999) and cited references].

Заявник на сьогоднішній день винайшов нові сполуки імідазопіридину, які мають нову структуру циклоалкіл-імідазопіридину, надаючи після цього AMPK-активуючі властивості і, більш точно, антидіабетичні і антигіперліпідемічні властивості.

Даний винахід відноситься більш конкретно до сполук формули (I):



де:

- R^1 являє собою атом водню, атом галогену або алкільну, полігалоалкільну, ціано, нітро, гідроксикарбонільну, алкоксикарбонільну, амінокарбонільну, алкіламінокарбонільну або діалкіламінокарбонільну групу,

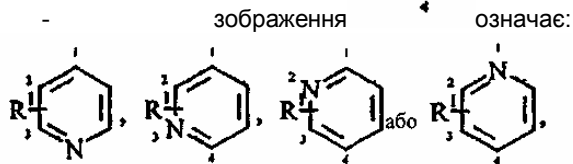
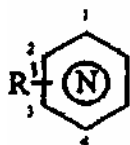
- R^2 являє собою атом водню, алкільну групу, арильну групу, що необов'язково заміщується, гетероарильну групу, що необов'язково заміщується, або групу $R^{20}-C(X)-$ де:

- R^{20} являє собою алкільну групу, алкокси групу, аміно групу, алкіламіно групу, діалкіламіно групу, арильну групу, що необов'язково заміщується, або гетероарильну групу, що необов'язково заміщується,

- X являє собою атом кисню, атом хлору, або групу NR^{21} , де R^{21} являє собою атом водню або алкільну групу,

- R^3 являє собою атом водню або алкільну групу,

- n являє собою ціле число від 1 до 6, включно,



до їх енантіомерів, діастереоізомерів, а також до адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, повинно бути зрозумілим, що:

- термін "алкіл" означає лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

- термін "алкокси" означає алкілокси групу, в якій алкільний ланцюг, який є лінійним або розгалуженим, містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

- термін "арил" означає фенільну або біфенільну групу,

- термін "полігалоалкіл" означає лінійний або розгалужений вуглецевий ланцюг від 1 до 3 атомів вуглецю і від 1 до 7 атомів галогену,

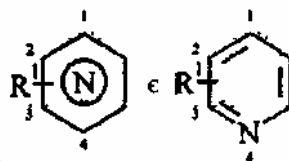
- термін "гетероарил" означає групу, яка має від 5 до 11 кільцевих членів, яка є моноциклічною або біциклічною, в якій щонайменше одне з кілець є ароматичним, і яка містить в моноциклічній кільцевій системі або в біциклічній кільцевій системі 1, 2 або 3 гетероатоми, які вибираються з азоту, кисню і сірки, і

- термін "необов'язково заміщений", який пов'язаний з виразами арил і гетероарил, означає, що групи, про які йде мова, є заміщеними одним або двома однаковим або різними замісниками, вибраними з атомів галогену і груп алкілу, алкокси, полігалоалкілу, гідрокси, ціано, нітро, аміно (необов'язково заміщеного однією або двома алкільними групами) і $-C(O)R^b$ де R^d являє собою групу, вибрану з гідрокси, алкокси і аміно, повинно бути зрозумілим, що гетероарильна група може також бути заміщеною оксо групою на неароматичній частині гетероарилу.

Серед фармацевтично прийнятних кислот можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфонова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, малінова кислота, янтарна кислота, глутарова кислота, фумарова кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, метансульфонова кислота, камфорна кислота і т.д.

Серед фармацевтично прийнятних основ можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін і т.д.

Переважна група представлена за



допомогою

Переважне втілення винаходу відноситься до сполук, де R^1 являє собою атом водню.

Переважні сполуки винаходу являють собою ті, де R^2 являє собою атом водню або групу $R^{20}-C(O)-$.

Інше переважне втілення відноситься до сполук формули (I), де R^3 являє собою атом водню.

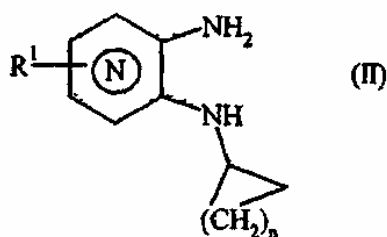
Група R , якій віддається перевага згідно з даним винаходом, являє собою алкокси групу і більш конкретно етокси групу.

У переважних сполуках даного винаходу, n являє собою ціле число 4, 5 або 6 і більш конкретно 5.

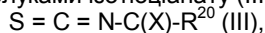
Особливо переважне втілення винаходу відноситься до сполук формули (I), де R^1 являє собою атом водню, R^2 являє собою атом водню або групу $R^{20}-C(O)-$, де R^{20} являє собою алкокси групу, і n дорівнює 4 або 5.

Серед переважних сполук даного винаходу можуть бути згадані більш конкретно 3-циклогептил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін і 3-циклооктил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін.

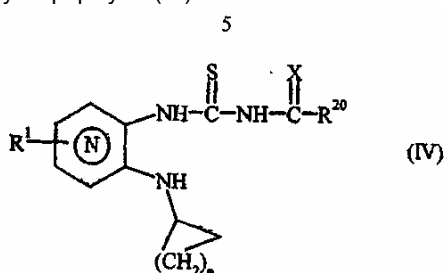
Винахід відноситься також до способу одержання сполук формули (I), який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуки формули (II):



де R^1 і n є такими ж, як визначено для формули (I), сполуки формули (II) конденсують зі сполуками ізотіоціанату (III):

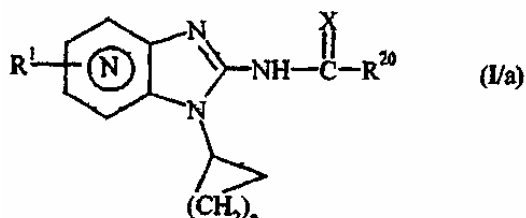


де X і R^{20} є такими ж, як визначено для формули (I), з тим, щоб одержати проміжні сполуки формули (IV):



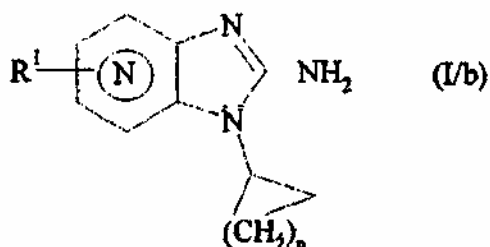
де R , n , X і R є такими ж, як визначено для формули (I),

сполуки формули (IV) піддають внутрішньомолекулярній циклізації в основному середовищі і у присутності відповідного каталізатора, з тим, щоб одержати сполуки формули (I/a):



які являють собою конкретні випадки сполук формули (I), де R^1 , n , X і R^{20} є такими ж, як визначено для формули (I),

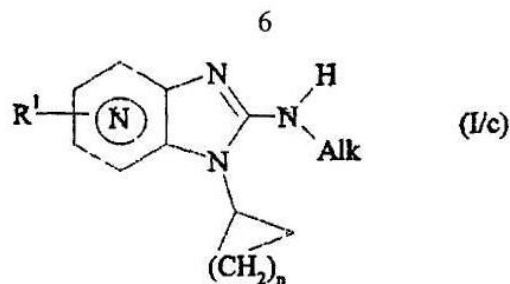
сполуки формули (I/a) необов'язково перетворюють, в кислотному середовищі, в сполуки формули (I/b):



які являють собою конкретні випадки сполук формули (I), де R^1 і n є такими ж, як визначено для формули (I),

у сполуках формули (I/b) аміно функція може бути функціоналізована в основному середовищі, за допомогою алкіл галіду $Alk-Z$ (де Alk являє собою алкілну групу і Z являє собою атом

галогену), з тим, щоб одержати сполуки формули (I/c):



які являють собою конкретні випадки сполук формули (I), де R^1 і n є такими ж, як визначено для формули (I), і Alk є таким же, як визначено вище,

сполуки формул (I/b) і (I/c) можуть бути, в основному середовищі, необов'язково у присутності відповідних каталізаторів, піддані реакції з $R^2 - Z^1$ (де R^2 є таким же, як визначено для формули (I), і Z являє собою групу, що поширюється від ядра, таку як атом галогену або тригалогеналкілну групу), з тим, щоб одержати сполуки формули (I),

сполуки формул (I/a), (I/b) і (I/c) складають сукупність сполук формули (I) і:

- які можуть бути, де необхідно, очищені відповідно до звичайної техніки очищення,

- які розділяють, де необхідно, на стереоізомери відповідно до звичайної техніки розділення,

- які перетворюють, якщо бажано, в їх адитивні солі з фармацевтичне прийнятною кислотою або основою,

повинно бути зрозумілим, що:

- в будь-який момент, який вважається придатним, в ході способу, описаного вище, для потреб синтезу карбонілу, аміно або алкіламіно група(и) вихідних реактивів (II) і (III) може бути захищена і потім, після конденсації, для неї може бути знятий захист,

- реактиви (II) і (III) одержують відповідно до відомих методик, які описуються в літературі.

Сполуки виявляють особливо відмінну активність у зменшенні рівнів тригліцериду і глюкози крові. Такі властивості виправдують їх терапевтичне застосування у лікуванні і/або профілактиці гіперглікемії, дисліпідемії і, більш конкретно, у лікуванні інсуліннезалежних діабетів типу II, ожиріння, непереносимості глюкози і ускладнень діабетів, особливо в серцево-судинній ділянці.

Завдяки активності цих сполук вони також рекомендовані для лікування і/або профілактики інших хвороб, включаючи діабети типу I, гіпертригліцеридемії, метаболічний синдром, резистентність до інсуліну, дисліпідемію у діабетиків, гіперліпідемію і гіперхолестеринемію.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, які містять як активний інгредієнт щонайменше одну сполуку формули (I), одну або у поєднанні з одним або більше інертним, нетоксичним, фармацевтично прийнятним ексципієнтом або носієм.

Серед фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу можуть бути згадані більш конкретно ті, як придатні для орального, парентерального і назального введення, таблетки або драже, під'язикові таблетки, желатинові капсули, коржики, супозиторії, креми, мазі, шкірні гелі і т.д.

Корисне дозування змінюється відповідно до віку і ваги пацієнта, природи і тяжкості розладу і шляху введення, який може бути оральним, назальним, ректальним або парентеральним. Взагалі, одинична доза знаходиться в діапазоні від 0,01 до 500 мг за 24 години, для лікування за 1 - 3 введення.

Наступні приклади ілюструють винахід без обмеження його жодним чином. Структури сполук, які описуються, були підтверджені звичайними спектроскопічною і спектрометричною техніками.

Вихідні матеріали, які використовуються, являють собою відомі продукти або їх одержують відповідно до відомих методик.

Приготування 1: N²-Циклогексил-2,3-піридиндіамін

Стадія а: N-Циклогексил-3-нітро-Z-піридинамін
Суміш, що складається з 0,1мол (15,85г) 2-хлор-3-нітропіридину і 0,1мол (11,50мл) циклогексиламіну, нагрівають при 120°C протягом 4 годин в 250мл ДМФ у присутності карбонату калію (13,81г). Розчин потім екстрагують 200мл ефіру і органічну фазу промивають тричі водою. Після сушіння над сульфатом магнію ефір випаровують.

Стадія b: N²-Циклогексил-2,3-піридиндіамін
800мл етанолу, 0,05мол (11,06г) нітрованої сполуки, одержаної на попередній Стадії, і 3,5г паладію-на-вуглеці вміщують в автоклав. Суміш нагрівають при 60°C протягом 30 хвилин під 50кг водню і потім перемішують горизонтально при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин для того, щоб гомогенізувати розчин. Після цього часу, розчин фільтрують через Бюхнер і потім подвійний фільтр для того, щоб виділити кінцеві залишки паладію-на-вуглеці, і етанол випаровують під зменшеним тиском.

Приготування 2: N²-Циклогептил-2,3-піридиндіамін

Експериментальний протокол є ідентичним тому, який використаний у Приготуванні 1, починаючи з циклогептиламіну замість циклогексиламіну на Стадії а.

Приготування 3: N²-Циклооктил-2,3-піридиндіамін

Експериментальний протокол є ідентичним тому, який використаний у Приготуванні 1, починаючи з циклооктиламіну замість циклогексиламіну на Стадії а.

Приклад 1: Етил 3-циклогексил-3Н-імідазо[4,5-*b*]пірид-2-илкарбамат

Стадія а: Етил {[2-циклогексиламіно)-3-піридил]іміно}(діетиламіно)-метилкарбамат

Суміш 0,02мол (3,82г) 3-аміно-2-циклогексиламінопіридину з Приготування 1 і 0,02мол етоксикарбоніл ізотіоціанату перемішують в 50мл ДМФ при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Розчин потім

охолоджують до 0°C, і додають підряд 0,05мол дипропіламіну і потім 0,02мол хлориду ртуті. Через 15 хвилин льодяну ванну видаляють і розчин перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин. Після розбавлення розчину 100мл етилацетату фільтрування проводять над целітом і розчинники випаровують під зменшеним тиском. Сирий продукт, який одержують, потім перекристалізують з ацетонітрилу.

Стадія b: Етил 3-циклогексил-3Н-імідазо[4,5-*b*]пірид-2-илкарбамат

0,0048мол сполуки, одержаної на попередній Стадії, розчиняють в 100мл розчину метанолу і 15% розчину гідроксиду натрію (50/50). Після нагрівання розчину зі зворотним холодильником протягом 3 годин метанол випаровують. Осад, одержаний таким чином, фільтрують відсмоктуванням, промивають водою і перекристалізують з ацетонітрилу.

Точка плавлення: 264°C

Приклад 2: Етил 3-циклогептил-3Н-імідазо[4,5-*b*]пірид-2-илкарбамат

Експериментальний протокол є ідентичним тому, який використаний у Прикладі 1, починаючи на Стадії а з 3-алкіл-2-циклогептиламінопіридину з Приготування 2 замість 3-аміно-2-циклогексиламінопіридину.

Точка плавлення: 177°C

Приклад 3: 3-Циклогексил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-амін

Сполуку Прикладу 1 додають до 100 мл розчину діоксану, насиченого газоподібним HCl, і розчин нагрівають зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Після охолодження розчину, осад фільтрують відсмоктуванням, промивають бікарбонатом натрію і потім перекристалізують з ацетонітрилу.

Точка плавлення: 210°C

Приклад 4: 3-Циклогептил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-амін

Експериментальний протокол є ідентичним тому, який використаний у Прикладі 3, використовуючи сполуку Прикладу 2 як вихідний матеріал.

Точка плавлення: 210°C

Приклад 5: 3-Циклооктил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-амін

Експериментальний протокол є ідентичним тому, який використаний у Прикладі 1, починаючи на Стадії а з 3-аміно-2-циклооктиламінопіридину Приготування 3 замість 3-аміно-2-циклогексиламінопіридину.

Точка плавлення: 198°C

Фармакологічні дослідження

Приклад А: Активність AMPK на клітинній моделі: гепатоцити, виділені з щурів

Гепатоцити виділяють відповідно до [методики Berry і Friend [J. Cell Biol, 43, 506-520 (1969)]]. Активність AMPK вимірювали відповідно до способу, описаного [Davies et al. Eur. J. Biochem., 186, 123-128 (1989)]. Останній включає фосфорилування, починаючи з [γ -³²P]-ATP субстрату пептиду (SAMS), оснований на послідовності, яка оточує сайт, фосфорильований

АМРК АСС. Реакція для вимірювання активності АМРК завершується осадженням аліквоти реакційного середовища на фосфоцелюлозному папері (Whatman P81), на якому пептид SAMS фіксується і радіоактивність якого вимірюється після промивання.

З метою прикладу, сполука Прикладу 4 активує АМРК, через 30 хвилин у концентрації 500 μM , на 312 % (порівняно з базовим значенням), тоді як та ж концентрація рибозиду АІСА, використана як посилення, в тих же умовах, активує її на 178%.

Приклад В: Гіполіпідемічна активність

Продукти за даним винаходом досліджували *in vivo* на миші *ob/ob*, що страждає ожирінням, використаній як модель резистентності до інсуліну, пов'язаної з ожирінням. З метою прикладу, сполука Прикладу 4 суттєво зменшує тригліцериди при 125мг/кг перорально, тоді як з метформіном таке ж зниження одержують при 250мг/кг перорально.

У цій моделі сполуки винаходу таким чином виявили себе як потужні гіполіпідемічні агенти.

Приклад С: Фармацевтична композиція

Склад для одержання 1000 таблеток, кожна з яких містить 5мг:

Сполука Прикладу 4

5г

Гідроксипропіл етилцелюлоза

2г

Пшеничний крохмаль

10 г

Лактоза

100 г

Стеарат магнію

3г