

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 65566 B1

(51) Int. Cl.

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

C 07 D 471/04 (2006.01)

A 61 K 31/437 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

C 07 D 235/00 (2006.01)

C 07 D 221/00 (2006.01)

C 07 D 231/00 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 106383

(22) Заявено на 04.02.2002

(24) Начало на действие
на патента от: 15.08.2000

Приоритетни данни

(31) 9919778.2 (32) 21.08.1999 (33) GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 30.09.2002

(45) Отпечатано на 30.12.2008

(46) Публикувано в бюлетин № 12
на 30.12.2008

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от заяв. №

(73) Патентоприитежател(и):

ASTRAZENECA AB

SOEDERTAELJE S-151 85 (SE)

(72) Изобретател(и):

Andrew Peter Thomas

Gloria Anne Breault

John Franklin Beattie

Phillip John Jewsbury

Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB)

(74) Представител по индустриална собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/GB2000/003139, 15.08.2000

(87) № и дата на PCT публикация:

WO2001/014375, 01.03.2001

(54) ПРОИЗВОДНИ НА ИМИДАЗО[1,2-А]ПИРИДИН И ПИРАЗОЛО[2,3-А]ПИРИДИН

(57) Съединенията имат формула (I), посочена в описанието, в която пръстен А е имидазо[1,2a]пирид-3-ил или пиразоло[2,3a]пирид-3-ил; m има стойност от 0 до 5; n - от 0 до 2, пръстенът В е фенил или фенил, кондензиран към C₅₋₇ циклоалкилов пръстен; р е от 0 до 4; q е от 0 до 2; R¹, R², R³ и R⁴ имат значения, посочени в описанието, като стойностите им могат да бъдат еднакви или различни, и където p+q≤5. Изобретението се отнася и до фармацевтично приемлива сол или хидролизиращ се in vivo естер на посоченото съединение, до приложението им при инхибиране на кинази CDK2, CDK4 и CDK6 в клетъчния цикъл, както и до фармацевтичните състави, до методите и процедурите за получаване на тези съединения.

20 претенции

BG 65566 B1

**(54) ПРОИЗВОДНИ НА ИМИДАЗО[1,2-
А]ПИРИДИН И ПИРАЗОЛО[2,3-А]ПИРИДИН****Област на техниката**

Изобретението се отнася за пиридинови производни или фармацевтично приемливи соли или *in vivo* хидролизируеми естери от тях, които притежават инхибиторна активност в клетъчния цикъл и съответно на това са особено полезни за неговата активност срещу клетъчна пролиферация (като антиракова) и следователно са полезни за лечение на човешкото и животинско тяло. Изобретението се отнася също така за методите за производство на указаните пиридинови производни, за съдържащите ги фармацевтични състави и за тяхното използване при производството на медикаменти с ефект срещу клетъчна пролиферация при топлокръвни животни, какъвто е човекът.

Предшестващо състояние на техниката

Фамилия от междуклетъчни протеини, наричани циклини, играе централна роля в клетъчния цикъл. Синтезът и разграждането на циклини са силно взаимно зависими, поради което тяхното ниво на проявление се променя по време на клетъчния цикъл. Циклините се привързват към циклин-зависими серин/треонинови кинази (CDK ензими) и тази връзка е основна за CDK (такива като CDK1, CDK2, CDK4 и/или CDK6) активността вътре в клетката. Въпреки че определени детайли за това как всички тези фактори се съчетават при регулиране на CDK активността не са добре изяснени, балансът между двата водещи процеси определя дали клетката ще расте или не през клетъчния цикъл.

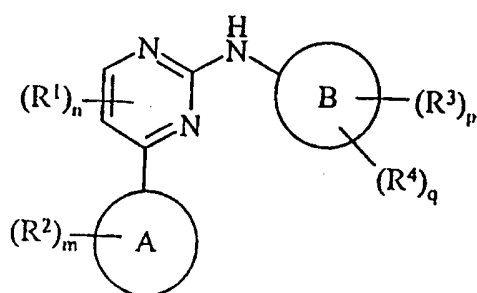
Напоследък съсредоточаването на изследванията върху гена при потискане на онкогена и тумора определят регулацията вътре в клетъчния цикъл като ключов момент за управление на митогенезата в туморите. Освен това, CDKs се явяват по направлението на сигналните пътеки на онкогена. Дезорганизацията на CDK активността чрез пререгулиране на циклини и/или унищожаване на ендогенните инхибитори се явява много съществена ос между митогенните сигнални пътища и пролиферацията на туморните клетки.

Съобразно с това се установява, че инхибитор на кинази в клетъчния цикъл, по-специално инхибитори на CDK2, CDK4 и CDK6 (които въздействат в S-фазата, G1-S и G1-S фаза, респективно) следва да имат стойност, съответстваща на селективен инхибитор на клетъчна пролиферация, като при растежа на мамиларни-те ракови клетки.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се основава на установеното, че известни пиридинови съединения, изненадващо инхибират ефектите от киназите в клетъчния цикъл, показвайки селективност към CDK2, CDK4 и CDK6 и по този начин притежават антипролиферационни свойства в клетката. Очаква се, че тези свойства са от значение при лечението на болестни състояния, асоцииращи се с аномални клетъчни цикли и пролиферация на клетки като при злокачествени заболявания (твърди тумори и левкемии), фибропролиферативни и диференцирани разстройства, псориазис, ревматоиден артрит, саркома на Kaposi, хемангиом, акутни и хронични нефропатии, атерома, атеросклероза, артериална рестеноза, автоимунни разстройства, акутни и хронични възпаления, заболявания на костите и очни болести със съдова пролиферация на ретината.

Настоящото изобретение осигурява съединение с формула (I):

**(I)**

където

пръстенът А е имидазо[1,2a]пирид-3-ил, или пиазоло[2,3a]пирид-3-ил;

R² прикрепен към въглерод на пръстена и е избран от групата, състояща се от хало, нитро, циано, хидрокси, трифлуорометил, трифлуорометокси, amino, карбокси, карбамоил, меркапто, сулфамойл, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил,

C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алканоил, C_{1-6} алканоилокси, $N-(C_{1-6}$ алкил)амино, $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂амино, $N-(C_{1-6}$ алкил)карбамоил, C_{1-6} алканоиламино, $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂карбамоил, C_{1-6} алкилS(O)_a, където а е от 0 до 2, C_{1-6} алкоксикарбонил, $N-(C_{1-6}$ алкил)сулфамоил, $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂сулфамоил, фенил, хетероциклена група, фенилтио, или (хетероциклена група)тио; където която и да е C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил или хетероцикъл може да бъде по избор заместена при въглерод от един или повече G; и където, ако указаната хетероциклична група съдържа -NH- част, то азотът може да бъде заместен по избор от група, избрана от Q;

m е 0-5, където стойностите на R^2 могат да бъдат еднакви или различни;

R^1 е хало, нитро, циано, хидрокси, трифлуорометил, трифлуорометокси, amino, карбокси, карбамоил, меркапто, сулфамоил, C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алканоил, $N-(C_{1-3}$ алкил)амино, $N,N-(C_{1-2}$ алкил)₂амино, $N-(C_{1-3}$ алкил)карбамоил, C_{1-3} алканоиламино, $N,N-(C_{1-2}$ алкил)₂карбамоил, C_{1-3} алкилS(O)_a, където а е 0 до 2, $N-(C_{1-3}$ алкил)сулфамоил или $N,N-(C_{1-3}$ алкил)₂сулфамоил, където която и да е група C_{1-2} алкил, C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, или C_{2-3} алкинил може да бъде по избор заместена при въглерода от един или повече J;

n е от 0 до 2, където стойностите на R^1 могат да бъдат еднакви, или различни;

пръстенът В е фенил или фенил, кондензиран към C_{5-7} циклоалкилов пръстен;

R^3 е хало, циано, хидрокси, amino, карбокси, карбамоил, меркапто, сулфамоил, C_{2-6} алкенил, или C_{2-6} алкинил;

r е 0-4; където стойностите на R^3 могат да бъдат еднакви или различни;

R^4 е група А-Е; където

А е избран от C_{1-6} алкил, фенил, хетероциклена група, C_{3-8} циклоалкил, фенил C_{1-6} алкил, (хетероциклена група) C_{1-6} алкил, или C_{3-8} циклоалкил C_{1-6} циклоалкил; всеки C_{1-6} алкил, фенил, хетероциклена група, C_{3-8} циклоалкил, фенил C_{1-6} алкил, (хетероциклена група) C_{1-6} алкил или C_{3-8} циклоалкил C_{1-6} циклоалкил може по избор да бъде заместен при въглерод от един или повече D; и където, ако указаната хетероциклена група съдържа -NH- част, то азотът може по избор да бъде заместен от група, избрана от R;

Е е директна връзка или -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)-, -S(O)_r-, -SO₂N(R^a)-, или -N(R^a)SO₂-, където R^a е водород, или C_{1-6} алкил по избор заместен от един или повече D и r е 0 - 2;

D е независимо избран от оксо, хало, нитро, циано, хидрокси, трифлуорометил, трифлуорометокси, amino, карбокси, карбамоил, меркапто, сулфамоил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алканоил, C_{1-6} алканоилокси, $N-(C_{1-6}$ алкил)амино, $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂амино, $N-(C_{1-6}$ алкил)карбамоил, C_{1-6} алканоиламино, $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂карбамоил, C_{1-6} алкил S(O)_a, където а е от 0 до 2; C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкоксикарбониламино, бензилоксикарбониламино, $N-(C_{1-6}$ алкил)сулфамоил и $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂сулфамоил, където която и да е група C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или фенил може да бъде по избор заместена при въглерод с един или повече K;

q е от 0 до 2; където стойностите на R^4 могат да бъдат еднакви или различни и където p + q < 5;

G, J и K са независимо избрани от хало, нитро, циано, хидрокси, трифлуорометокси, трифлуорометил, amino, карбокси, карбамоил, меркапто, сулфамоил, метил, етил, метокси, етокси, ацетил, ацетокси, метиламино, етиламино, диметиламино, диетиламино, N-метил-N-етиламино, ацетиламино, N-метилкарбамоил, N-етилкарбамоил, N,N-диметилкарбамоил, N,N-диетилкарбамоил, N-метил-N-етилкарбамоил, метилтио, етилтио, метилсулфинил, етилсулфинил, мезил, етилсулфонил, метоксикарбонил, етоксикарбонил, N-метилсулфамоил, N-етилсулфамоил, N,N-диметилсулфамоил, N,N-диетилсулфамоил, или N-метил-N-етилсулфамоил; и

Q и R са независимо избрани от C_{1-4} алкил, C_{1-4} алканоил, C_{1-4} алкилсулфонил, C_{1-4} алкоксикарбонил, карбамоил, $N-(C_{1-4}$ алкил)карбамоил, $N,N-(C_{1-4}$ алкил)карбамоил, бензил, бензилоксикарбонил, бензоил и фенилсулфонил; или фармацевтично приемлива сол или хидролизиращ се in vivo естер от него.

За избягване на двусмислено тълкуване, фразата „когато която и да е C_{1-6} алкил е по избор заместена” и други подобни фрази, също включва възможността от по избор заместване при други групи, които съдържат групата C_{1-6}

алкил, например C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алканоил, C_{1-6} алканоилокси, N-(C_{1-6} алкил)амино, N,N-(C_{1-6} алкил)₂амино, N-(C_{1-6} алкил)карбамоил, C_{1-6} алканоиламино, N,N-(C_{1-6} алкил)₂карбамоил, C_{1-6} алкилS(O)_a, където а е от 0 до 2, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкоксикарбониламино, N-(C_{1-6} алкил)сулфамоил или N,N-(C_{1-6} алкил)₂сулфамоил.

В настоящето описание терминът „алкил” включва алкилни групи, както с права, така и с разклонена верига, но указанията за отделни алкилни групи, като например „пропил” се отнасят само за версията с права верига. Например, „C₁₋₆ алкил” включва C₁₋₄ алкил, C₁₋₃ алкил, C₁₋₂ алкил, пропил, изопропил и t-бутил. Обаче, указанията за отделни алкилни групи, като например „пропил”, се отнасят само за версията с права верига и указанията за отделни алкилни групи, като например „изопропил” се отнасят само за версията с разклонена верига. Подобно условно означаване се прилага и към други радикали, например „фенилC₁₋₆ алкил” включва фенилC₁₋₄ алкил, бензил, 1-фенилетил и 2-фенилетил. Терминът „хало” означава флуоро, хлоро, бром и йодо.

Когато заместителите по избор се избират от една или повече групи, следва да се има предвид, че тази дефиниция включва възможността всички заместители да бъдат избрани от една от изброените групи или заместителите да бъдат избрани от две или повече от изброените групи.

„Хетероциклена група” е наситен, частично наситен или ненаситен, моно или бициклен пръстен, съдържащ 4-12 атома, от които поне един е избран от азот, сяра или кислород, който може, освен ако не е определен по друг начин, да бъде въглерод или свързан азот, където групата $-CH_2-$ може по избор да бъде заместена от $-C(O)-$, пръстенът с азотен атом може по избор да пренесе C_{1-6} алкилова група и да се образува кватернерно съединение или пръстенът с азот и/или серния атом могат по избор да се окислят до образуване на N-оксид и/или S-оксиди. Примери за такива групи, отговарящи на термина „хетероциклена група” са морфолино, пиперидил, пиридил, пиранил, пиролил, изотиазолил, индолил, хинолил, тиенил, 1,3-бензодиоксолил, тиадиазолил, пиперазинил, тиазолидинил, пиролидинил, тиоморфолино,

пиролинил, хомопиперазинил, 3,5-диокса-пиперидинил, тетрахидропиранил, имидазолил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, изоксазолил, N-метилпиролил, 4-пиридон, 1-изохинолин, 2-пиролидон, 4-тиазолидон, пиридин-N-оксид и хинолин-N-оксид. За предпочитане „хетероциклена група“ е наситена, частично наситена или ненаситена, моно или бицикличесен пръстен, съдържащ 5 или 6 атома, от които поне един атом е избран от азот, сяра или кислород и който може, освен ако не е указано друго, да бъде въглерод или свързан азот, където $-\text{CH}_2$ -групата може по избор да бъде заместена с $-\text{C}(\text{O})-$, азотния атом в пръстена може по избор да носи C_{1-6} алкилна група и да образува кватернерно съединение или азотния и/или серния атом от пръстена може по избор да се окисли, образувайки N-оксид и/или S-оксиди.

Подходящо е фенилът, кондензиран към C_{5-7} -циклоалкилния пръстен да бъде инданил или тетралинил.

Пример за „C₁₋₆ алканоилокси” е ацетокси.

Примери за „C₁₋₆ алкоксикарбонил” включват C₁₋₄ алкоксикарбонил, метоксикарбонил, етокси-

(C₁₋₃ алкил)карбамоил, метиламинокарбонил и етиламинокарбонил. Примери за "N,N-(C₁₋₆ алкил)₂карбамоил" са N,N(C₁₋₄ алкил)карбамоил, N,N-(C₁₋₂ алкил)₂карбамоил, диметиламинокарбонил и метилетиламинокарбонил. Примери за „C₃₋₇ циклоалкилов пръстен" са циклопропил и циклохексил. Примери за „(хетероциклена група)C₁₋₆ алкил" включват пиридилметил, 3-морфолинопропил и 2-пиримид-2-илетил. Примери за „(хетероциклена група)тио" включват тиенилтио и пиридилтио. Примери за „C₃₋₈ циклоалкил" включват циклопропил и циклохексил. Примери за „C₃₋₈ циклоалкилC₁₋₆ циклоалкил" включват циклопропилметил и 2-циклохексилпропил. Примери за „C₁₋₆ алкоксикарбониламино" включват метоксикарбониламино и t-бутоксикарбониламино.

Подходяща фармацевтично приемлива сол на съединение от изобретението е, например, присъединителна с киселина сол на съединение от изобретението, която е достатъчно алкална, например една присъединителна с киселина сол, с например една неорганична или органична киселина, например хлороводород на, бромоводородна, сярна, фосфорна, трифлуороцетна, лимонена или малеинова киселина. В допълнение подходяща фармацевтично приемлива сол на съединение от изобретението, която е достатъчно киселинна, е сол на алкален метал, например натриева или калиева сол, сол на алкалоземен метал, например калциева или магнезиева сол, амониева сол. или сол на органична основа, която дава физиологично приемлив катион, например сол с метиламин, диметиламин, триметиламин, пиперидин, морфолин или три-(2-хидроксиетил)амин.

Съединенията с формула (I) могат да бъдат представени във форма на пролекарство, което при разграждане в човешко или животинско тяло, да дава съединение с формула (I). Примери на пролекарства включват *in vivo* хидролизуеми естери на съединение с формула (I).

Един *in vivo* хидролизуем естер на съединение с формула (I), съдържащ карбокси или хидроксидна група е, например, фармацевтично приемлив естер, който се хидролизира в човешкото или животинско тяло до образуване на съответна киселина или алкохол. Подходящи фармацевтично приемливи естери за групата „карбокси" са C₁₋₆ алкоксиметилеви естери, например

метоксиметил, C₁₋₆ алканоилоксиметилеви естери, например пивалоилоксиметил, фталидилов естер, C₃₋₈ циклоалкоксикарбонилоксиC₁₋₆ алкилови естери, например 1-циклохексилкарбонилоксиетил; 1,3-диоксолан-2-онилметилеви естери, например 5-метил-1,3-диоксолан-2-онилметил; и C₁₋₆ алкоксикарбонилоксиетилеви естери, например 1-метоксикарбонилоксиетил и могат да се образуват при която и да е карбокси група в съединенията от настоящето изобретение.

In vivo хидролизуем естер на съединение с формула (I), съдържащ хидроксидна група, включва неорганични естери като фосфатни естери и алфа-ацилоксиалкилови етери и подобни съединения, при които в резултат от *in vivo* хидролизата на естера, се получава съответната хидроксидна група. Примери за алфа-ацилоксиалкилови етери включват ацетоксиметокси и 2,2-диметилпропионилокси-метокси. *In vivo* хидролизирани естери, образуващи хидроксидни групи, включват алканоил, бензоил, фенилацетил и заместени бензоил и фенилацетил, алкоксикарбонил (до получаване на алкилкарбонатни естери), диалкилкарбамоил и N-(диалкиламиноетил)-N-алкилкарбамоил (дава карбамати), диалкиламиноацетил и карбоксиацетил. Примери за заместители на бензоил включват морфолин и пиперазино, свързани с азотен атом в пръстена през метиленова група на 3- или 4-та позиция в бензоилния пръстен.

Някои съединения с формула (I) могат да имат хирални центрове и/или геометрично изомерни центрове (E- и Z-изомери) и следва да се разбира, че изобретението обхваща всички оптически, диастереометрични и геометрични изомери от този вид, които притежават CDK инхибиторна активност.

Изобретението се отнася за която и да е и за всички тавтомерни форми на съединенията с формула (I), които притежават CDK инхибиторна активност.

Също така се подразбира, че някои съединения с формула (I), могат да съществуват в солватни или несолватни форми, като например хидратни форми. Подразбира се, че изобретението обхваща всички такива солватни форми, които притежават CDK инхибиторна активност.

Друг аспект на изобретението се отнася за съединение с формула (I), представено по-

горе, при условието, че:

пръстенът А е имидазо[1,2а]пирид-3-ил или пиразоло[2,3а]пирид-3-ил;

R^2 е свързан с въглерод от пръстена и е избран от хало, нитро, циано, хидрокси, трифлуорометил, трифлуорметокси, amino, карбокси, карбамоил, меркапто, сулфамойл, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алканоил, C_{1-6} алканоилокси, $N-(C_{1-6}$ алкил)амино, $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂амино, C_{1-6} алканоиламино, $N-(C_{1-6}$ алкил)карбамоил, $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂карбамоил, C_{1-6} алкилS(O)_a, където а е от 0 до 2, C_{1-6} алкоксикарбонил, $N-(C_{1-6}$ алкил)сулфамойл и $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂сулфамойл;

m е 0-5; и стойностите на R^2 могат да бъдат еднакви или различни.

R^1 е хало, нитро, циано, хидрокси, трифлуорометил, трифлуорметокси, amino, карбокси, карбамоил, меркапто, сулфамойл, C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алканоил, $N-(C_{1-3}$ алкил)амино, $N,N-(C_{1-2}$ алкил)₂амино, C_{1-3} алканоиламино, $N-(C_{1-3}$ алкил)карбамоил, $N,N-(C_{1-2}$ алкил)₂карбамоил, C_{1-3} алкилS(O)_a, в което а е от 0 до 2, $N-(C_{1-3}$ алкил)сулфамойл или $N,N-(C_{1-3}$ алкил)₂сулфамойл;

n е от 0 до 2, при което стойностите на R^2 могат да бъдат еднакви или различни;

пръстенът В е фенил или фенил, кондензиран към C_{5-7} циклоалкилов пръстен;

R^3 е хало, нитро, циано, хидрокси, amino, карбокси, карбамоил, меркапто, сулфамойл, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил;

p е от 0 до 4, при което стойностите на R^3 могат да бъдат еднакви или различни;

R^4 е група А-Е-; където

А е по избор заместен при въглерод от един или повече D и е избран от C_{1-6} алкил, фенил, хетероциклена група, фенил C_{1-6} алкил или (хетероциклена група) C_{1-6} алкил;

Е е директна връзка или -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)-, -S(O)_f-, -SO₂N(R^a)- или -N(R^a)SO₂-; където R^a е водород или C_{1-6} алкил, по избор заместен с един или повече D и g е от 0 до 2;

D е независимо избран от оксо, хало, нитро, циано, хидрокси, трифлуорометил, трифлуорметокси, amino, карбокси, карбамоил, меркапто, сулфамойл, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алканоил, C_{1-6}

алканоилокси, $N-(C_{1-6}$ алкил)амино, $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂амино, C_{1-6} алканоиламино, $N-(C_{1-6}$ алкил)карбамоил, $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂карбамоил, C_{1-6} алкилS(O)_a, в което а е от 0 до 2, C_{1-6} алкоксикарбонил, $N-(C_{1-6}$ алкил)сулфамойл и $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂сулфамойл;

q е 0-2; при което стойностите на R^4 могат да бъдат еднакви или различни; и където $p + q < 5$; или фармацевтично приемлива сол или in vivo хидролизуем естер от него.

Предпочитаните стойности на R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n, m, p, q, пръстен А и пръстен В са дадени по-долу. Такива стойности могат да се използват евентуално при някои от дефинициите, претенциите или изпълненията, дефинирани по-горе или по-нататък в настоящето.

В определен аспект на изобретението е за предпочитане пръстенът А да е имидазо[1,2а]пирид-3-ил.

В друг аспект на изобретението за предпочитане е пръстенът А да е пиразоло[2,3а]пирид-3-ил.

Предпочитано R^2 е прикрепен към въглерод в пръстена и е избран от хало, нитро, циано, хидрокси, трифлуорометил, трифлуорметокси, amino, карбокси, карбамоил, сулфамойл, C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алканоил, C_{1-3} алканоилокси, $N-(C_{1-3}$ алкил)амино, $N,N-(C_{1-2}$ алкил)₂амино, C_{1-3} алканоиламино, $N-(C_{1-3}$ алкил)карбамоил, $N,N-(C_{1-2}$ алкил)₂карбамоил, C_{1-3} алкилS(O)_a, където а е от 0 до 2, $N-(C_{1-3}$ алкил)сулфамойл и $N,N-(C_{1-3}$ алкил)₂сулфамойл.

По-предпочитано R^2 е прикрепен към въглерод в пръстена и е C_{1-3} алкил.

По-специално R^2 е прикрепен към въглерод в пръстена и е метил.

Съобразно друг аспект на изобретението, за предпочитане е R^2 да е прикрепен към въглерод в пръстена и е избран от хало, нитро, циано, хидрокси, трифлуорометил, трифлуорметокси, amino, карбокси, карбамоил, меркапто, сулфамойл, C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алканоил, C_{1-3} алканоилокси, $N-(C_{1-3}$ алкил)амино, $N,N-(C_{1-2}$ алкил)₂амино, C_{1-3} алканоиламино, $N-(C_{1-3}$ алкил)карбамоил, $N,N-(C_{1-2}$ алкил)₂карбамоил, C_{1-3} алкилS(O)_a, където а е от 0 до 2, C_{1-3} алкоксикарбонил, $N-(C_{1-3}$ алкил)сулфамойл и $N,N-(C_{1-3}$ алкил)₂сулфамойл, фенил, хетероциклена група, фенилтио или (хетероциклена група)тио; където някои от C_{1-3} алкил, C_{2-3}

алкенил, C_{2-3} алкинил, фенил или хетероциклената група могат по избор да бъдат заместени при въглерод от един или повече G; и където в случай, че указаната хетероциклена група съдържа -NH-част, азота може по избор да бъде заместен от група, избрана от Q.

Съгласно друг аспект на изобретението, по-предпочитано R^2 е прикрепен към въглерод в пръстена и е избран от хало, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилS(O)_a, където a е 0, фенил, фенилтио или (хетероциклена група)тио; където някои C_{1-6} алкил, фенил или хетероциклена група могат по избор да бъдат заместени при въглерод с един или повече G; където G е избран от хидроксид и диметиламино.

Съгласно друг аспект на изобретението, специално R^2 е прикрепен към въглерод в пръстена и е избран от бром, циано, метил, метокси, етилтио, 2-хидроксиетилтио, 2-диметиламиноетилтио, фенил, фенилтио или тиен-2-илтио.

В друг аспект на изобретението, по-специално R^2 е прикрепен към въглерод в пръстена и е избран от бром, циано, метил, метокси, етилтио, 2-хидроксиетилтио или 2-диметиламиноетилтио.

Съгласно друг аспект на изобретението, специално предпочитано R^2 е прикрепен към въглерод в пръстена и е избран от 2-хидроксиетилтио.

Съгласно друг аспект на изобретението, предпочитано R^2 е прикрепен към въглерод в пръстена и е избран от флуор, хлор, бром, циано, метил, метокси, етилтио, 2-хидроксиетилтио или 2-диметиламиноетилтио.

За предпочитане m е 0-2; и стойностите на R^2 са еднакви или различни.

Съгласно един аспект на изобретението за предпочитане m е 0.

Съгласно друг аспект на изобретението за предпочитане m е 1.

В следващ аспект на изобретението за предпочитане m е 2; където стойностите на R^2 могат да бъдат еднакви или различни.

В следващ аспект на изобретението за предпочитане R^2 е прикрепен към въглерод в пръстена и е избран от флуоро, хлоро, бром, циано, метил, метокси, етилтио, 2-хидроксиетилтио или 2-диметиламиноетилтио и m е 0-2; при което стойностите на R^2 могат да бъдат еднакви или различни.

За предпочитане R^2 е прикрепен към въглерод в пръстена и е избран от бром, циано, метил, метокси, етилтио, 2-хидроксиетилтио или 2-диметиламиноетилтио и m е 0-2; и стойностите на R^2 са еднакви или различни.

За предпочитане е пръстенът A и $(R^2)_m$ заедно да образуват имидазо-[1,2a]пирид-3-ил, пиразоло[2,3a]пирид-3-ил, 2-метилимидазо[1,2a]пирид-3-ил, 2-метилпиразоло[2,3a]пирид-3-ил или 2,5-диметилимидазо[1,2a]пирид-3-ил.

Съгласно друг аспект на изобретението за предпочитане е пръстенът A и $(R^2)_m$ заедно да образуват имидазо[1,2a]пирид-3-ил, пиразоло[2,3]пирид-3-ил, 2-метилимидазо[1,2a]пирид-3-ил, 2-метилпиразоло[2,3a]пирид-3-ил, 2,5-диметилимидазо[1,2a]пирид-3-ил, 6-фенилимидазо[1,2a]пирид-3-ил, 2-метил-6-метоксиимидазо[1,2a]пирид-3-ил, 5-бромимидазо[1,2a]пирид-3-ил, 5-фенилтиоимидазо[1,2a]пирид-3-ил, 5-етилтиоимидазо[1,2a]пирид-3-ил, 5-(2-хидроксиетилтио)имидазо[1,2a]пирид-3-ил, 5-тиен-2-илтиоимидазо[1,2a]пирид-3-ил, 5-цианоимидазо[1,2a]пирид-3-ил, или 5-(2-диметиламиноетилтио)имидазо[1,2a]пирид-3-ил.

Съгласно друг аспект на изобретението за предпочитане е пръстенът A и $(R^2)_m$ заедно да образуват имидазо[1,2a]пирид-3-ил или 5-(2-хидроксиетилтио)имидазо[1,2a]пирид-3-ил.

Предпочитано n е 0 или 1 и когато n е 1, за предпочитане е R^1 да е прикрепен на 5-та позиция в пиримидиновия пръстен.

По-предпочитано n е 0.

Предпочитано R^1 е хало или C_{1-3} алкилS(O)_a, където a е 0; където C_{1-3} алкилната група може по избор да бъде заместена при въглерод с един или повече J; където J е хидроксид.

По-предпочитано R^1 е бром или 2-хидроксиетилтио.

Специално R^1 е бром или 2-хидроксиетилтио и n е 0-1.

Предпочитано пръстенът B е фенил или инданил.

По-предпочитано пръстен B е фенил или индан-5-ил.

Специално пръстенът B е фенил.

Предпочитано R^3 е хало или сулфамойл.

По-предпочитано R^3 е флуоро, хлоро, бром или сулфамойл.

Специално R^3 е хлоро или сулфамойл.

По-специално R^3 е сулфамойл.

За предпочитане е r да е 0-2; при което стойностите на R^3 могат да са еднакви или различни.

Съгласно един аспект на изобретението за предпочитане е r да е 0.

Съгласно друг аспект на изобретението за предпочитане е r да е 1.

В следващ аспект на изобретението за предпочитане е r да е 2; при което стойностите на R^3 могат да бъдат еднакви или различни.

Предпочитано R^3 е флуоро, хлоро, бром или сулфамойл; и r е 1.

В следващ аспект на изобретението, когато пръстенът B е фенил и r е 1, за предпочитане е R^3 да бъде прикрепен на мета позиция спрямо $-NH$ -частта на формула (I).

За предпочитане е R^a да е водород.

За предпочитане е E да е $-NHSO_2$.

За предпочитане е R^4 да е група $A-E$; където

A е по избор заместен при въглерод с един или повече D и е избран от C_{1-4} алкил, фенил, хетероциклена група или фенил C_{1-4} алкил;

E е директна връзка или $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_r$ или $-N(R^a)SO_2-$; където R^a е водород, метил или етил и r е 0-2;

D е оксо, циано, хидрокси, amino, карбокси, карбамоил, сулфамойл, C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алканоил, $N-(C_{1-3}$ алкил)амино, $N,N-(C_{1-2}$ алкил) $_2$ amino, C_{1-3} алканоиламино, $N-(C_{1-3}$ алкил)карбамоил, $N,N-(C_{1-3}$ алкил) $_2$ карбамоил, C_{1-3} алкил $S(O)_a$, където a е от 0 до 2, $N-(C_{1-3}$ алкил)сулфамойл или $N,N-(C_{1-3}$ алкил) $_2$ сулфамойл.

По-предпочитано R^4 е група $A-E$; където

A е по избор заместен при въглерод от един или повече D и е избран от C_{1-4} алкил, фенил, хетероциклена група или фенил C_{1-4} алкил;

E е директна връзка или $-O-$, $-C(O)-$ или $-S(O)_r$; където r е 0-2;

D е хидрокси или $N,N-(C_{1-2}$ алкил) $_2$ amino.

По-специално R^4 е метил, етил, метокси, метилтио, мезил, ацетил, 3- N,N -диметиламино-2-хидроксипропокси, 2- N,N -диетиламиноетокси, бензилокси, анилиносулфонил, пиримидин-2-иламиносулфонил, фенокси, 3,5-диоксапиперидин-1-илсулфонил.

В друг аспект на изобретението, за предпочитане R^4 е група $A-E$; където A е избран от C_{1-6} алкил, фенил, хетероциклена група, C_{3-8}

циклоалкил, фенил C_{1-6} алкил, (хетероциклена група) C_{1-6} алкил или C_{3-8} циклоалкил C_{1-6} циклоалкил; при което C_{1-6} алкил, фенил, хетероциклена група, C_{3-8} циклоалкил, фенил C_{1-6}

алкил, (хетероциклена група) C_{1-6} алкил или C_{3-8} циклоалкил C_{1-6} циклоалкил могат по избор да бъдат заместени при въглерод с един или повече D ; и където, ако указаната хетероциклена група съдържа една $-NH$ -част, то тогава азота може по избор да бъде заместен с група, избрана от R ;

E е пряка връзка или $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_r$ или $-N(R^a)SO_2-$; при което R^a е водород или C_{1-6} алкил и r е 0-2;

D е независимо избран от хидрокси, amino, C_{1-6} алкокси, $N-(C_{1-6}$ алкил)-амино, $N,N-(C_{1-6}$ алкил) $_2$ amino, C_{1-6} алкоксикарбониламино или бензилоксикарбониламино; при което всеки C_{1-6} алкил може по избор да се замести при въглерод с един или повече K ;

K е избран от хидрокси или диетиламино; и R е C_{1-4} алкил.

Съгласно друг аспект на изобретението, по-предпочитано R^4 е група $A-E$; при което

A е избран от метил, етил, пропил, пентил, фенил, пиримидил, 3,5-диоксапиперидин-1-ил, циклопропил, бензил, пиролидин-1-илетил, пиперидин-1-илетил, пиролидин-2-илетил, 3-(2-оксо-пиролидин-1-ил)пропил, 3-имидазол-1-илпропил, 2-морфолиноетил, 3-морфолинопропил, 2-имидазол-4-илетил, 2-пиперазин-1-илетил, 3-пиперазин-1-илпропил или циклопропил-метил; при което A може по избор да бъде заместен при въглерод от един или повече D ; и където пиролидин-2-ил, имидазол-4-ил или пиперазин-1-ил могат по избор да бъдат заместени при азот от група, избрана от R ;

E е пряка връзка или $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_r$ или $-N(R^a)SO_2-$; където R^a е водород или метил и r е 0-2;

D е независимо избран от хидрокси, amino, метокси, метиламино, етиламино, изопропиламино, N,N -диметиламино, N,N -диетиламино, t -бутоксикарбониламино или бензилоксикарбониламино; при което който и да е метил, етил, изопропил или t -бутил може по избор да бъде заместен при въглерод от един или повече K ;

K е избран от хидрокси или диетиламино и R е метил.

Съгласно друг аспект на изобретението,

по-специално R^4 е метил, етил, метокси, метилтио, ацетил, бензилокси, мезил, N,N-диетиламиноетокси, 3-N,N-диметиламино-2-хидроксипропокс, фенокси, N-метилкарбамоил, N,N-диметилкарбамоил, N-(3-имидазол-1-илпропил)карбамоил, N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]карбамоил, 3,5-диоксапиперидин-1-илсулфонил, N-циклопропилсулфамоил, N-циклопропилметилсулфамоил, анилиносулфонил, N-пиримидин-2-илсулфамоил, N-метилсулфамоил, N-пропилсулфамоил, N-(2-метоксиетил)сулфамоил, N-(2-метиламиноетил)сулфамоил, N-(2-изопропиламиноетил)сулфамоил, N-(2-диметиламиноетил)сулфамоил, N-(2-диетиламиноетил)сулфамоил, N-(пирролидин-1-илетил)сулфамоил, N-[2-(хидроксиетиламино)етил]сулфамоил, N-[2-(диетиламиноетил)етил]сулфамоил, N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)етил]сулфамоил, N-(2-пиперидин-1-илетил)сулфамоил, N-(2-пиперазин-1-илетил)сулфамоил, N-(2-морфолиноетил)сулфамоил, N-(2-имидазол-4-илетил)сулфамоил, N-(3-хидроксипропил)сулфамоил, N-(2,3-дихидроксипропил)сулфамоил, N-(3-метоксипропил)сулфамоил, N-(3-т-бутоксикарбониламинопропил)сулфамоил, N-(3-аминопропил)сулфамоил, N-(3-метиламинопропил)сулфамоил, N-(3-диметиламинопропил)сулфамоил, N-(3-диетиламинопропил)сулфамоил, N-(3-изопропиламинопропил)сулфамоил, N-(3-морфолинопропил)сулфамоил, N-(3-бензилоксикарбонил-аминопропил)сулфамоил, N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]сулфамоил, N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]сулфамоил, N-(3-имидазол-1-илпропил)сулфамоил, или N-(5-хидроксипентил)сулфамоил.

В друг аспект на изобретението по-специално R^4 е N-метилсулфамоил, N-(2-метоксиетил)сулфамоил, N-(2-метиламиноетил)сулфамоил, N-(2-диметиламиноетил)сулфамоил, N-(3-метоксипропил)сулфамоил, N-(3-диметиламинопропил)сулфамоил или N-(3-изопропиламинопропил)сулфамоил.

За предпочитане е R^4 да е метил, етил, метокси, метилтио, ацетил, бензилокси, мезил, N,N-диетиламиноетокси, 3-N,N-диметиламино-2-хидроксипропокс, фенокси, N-метилкарбамоил, N,N-диметилкарбамоил, N-(3-имидазол-1-илпропил)карбамоил, N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]карбамоил, 3,5-диоксапиперидин-

1-илсулфонил, N-циклопропилсулфамоил, N-циклопропилметилсулфамоил, анилиносулфонил, N-пиримидин-2-илсулфамоил, N-метилсулфамоил, N-пропилсулфамоил,

5 N-(2-метоксиетил)сулфамоил, N-(2-метиламиноетил)сулфамоил,

N-(2-изопропиламиноетил)сулфамоил, N-(2-диметиламиноетил)сулфамоил,

10 N-(2-диетиламиноетил)сулфамоил, N-[2-(хидроксиетиламино)етил]сулфамоил,

N-[2-(диетиламиноетил)етил]сулфамоил, N-(пирролидин-1-илетил)сулфамоил,

N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)етил]сулфамоил, N-(2-пиперидин-1-илетил)сулфамоил,

15 N-(2-пиперазин-1-илетил)сулфамоил, N-(2-морфолиноетил)сулфамоил,

N-(2-имидазол-4-илетил)сулфамоил, N-(3-хидроксипропил)сулфамоил,

20 N-(2,3-дихидроксипропил)сулфамоил, N-(3-метоксипропил)сулфамоил,

N-(3-аминопропил)сулфамоил, N-(3-метиламинопропил)сулфамоил,

N-(3-диметиламинопропил)сулфамоил, N-(3-диетиламинопропил)сулфамоил,

25 N-(3-изопропиламинопропил)сулфамоил, N-(3-т-бутоксикарбониламинопропил)сулфамоил,

N-(3-бензилоксикарбониламинопропил)сулфамоил,

30 N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]сулфамоил, N-(3-морфолинопропил)сулфамоил

N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]сулфамоил, N-(3-имидазол-1-илпропил)сулфамоил или

35 N-(5-хидроксипентил)сулфамоил; и q е 1.

За предпочитане е q да е 0-1.

В един аспект на изобретението q е 0.

В друг аспект на изобретението q е 1.

В следващ аспект на изобретението, когато пръстенът B е фенил и q е 1, за предпочитане е R^4 да е прикрепен на пара позиция спрямо -NH-частта на формула (I).

За предпочитане е пръстенът B, $(R^3)_p$, $(R^4)_q$ заедно да образуват фенил, 2-флуорофенил, 3-флуорофенил, 4-флуорофенил, 2-хлорофенил, 3-хлорофенил, 4-хлорофенил, 3-бромфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-етилфенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-метилтиофенил, 4-метилтиофенил, 4-мезилфенил, 3-

сулфамойлфенил, 4-сулфамойлфенил, 3-ацетилфенил, 3,4-дихлорофенил, 3-хлоро-4-флуорофенил, 2-хлоро-4-метилфенил, 4-(3-N,N-диметиламино-2-хидроксипропокси) фенил, 4-бензилоксифенил, 4-анилиносулфонилфенил, 4-(пиримидин-2-илсулфонил)фенил, 4-феноксифенил, 4-(2-N,N-диетиламиноетокси)фенил, 4-(3,5-диоксапиперидин-1-илсулфонил)фенил или инданил.

В друг аспект на изобретението по-предпочитано пръстенът В, $(R^3)_p$ $(R^4)_q$ и заедно образуват фенил, 2-хлорофенил, 2-флуорофенил, 3-флуорофенил, 3-хлорофенил, 3-бромофенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 3-метилтиофенил, 3-ацетилфенил, 3-етилфенил, 3-сулфамойлфенил, 4-флуорофенил, 4-хлорофенил, 4-метилфенил, 4-метоксифенил, 4-сулфамойлпентил, 3-метил 4-сулфамойлфенил, 4-(N-метилкарбамоил)фенил, 4-(N,N-диметилкарбамоил)фенил, 4-метилтиофенил, 4-мезилфенил, 4-(N-метилсулфамойл)фенил, 4-(N-пропилсулфамойл)фенил, 3-хлоро-4-(N-пропилсулфамойл)фенил, 4-(N,N-диетиламиноетокси)фенил, 4-бензилоксифенил, 4-феноксифенил, 4-(N-циклопропилсулфамойл)фенил, 4-(N-циклопропилметилсулфамойл)фенил, 4-(3,5-диоксапиперидин-1-илсулфонил)фенил, 4-анилиносулфонилфенил, 4-(N-пиримидин-2-илсулфамойл)фенил, 4-[N-(2-метоксиетил)сулфамойл]фенил, 3-хлоро-4-[N-(2-метоксиетил)сулфамойл]фенил, 3-метил-4-[N-(2-метоксиетил)сулфамойл]фенил, 4-[N-(3-диетиламинопропил)сулфамойл]фенил, 4-N-[2-(1-метилпиролидин-2-ил)-етил]сулфамойл\фенил, 3-хлоро-4-флуорофенил, 3,4-дихлорофенил, 2-хлоро-4-метилфенил, 4-(3-N,N-диметиламино-2-хидроксипропокси)фенил, 4-[N-(3-хидроксипропил)сулфамойл]фенил, 4-N-[3-(2-оксопиролидин-1-ил)пропил]сулфамойл\фенил, 4-[N-(5-хидроксипентил)сулфамойл]фенил, 4-[N-(3-метоксипропил)сулфамойл]фенил,

индан-5-иламино, 4-[N-(3-изопропиламинопропил)сулфамойл]фенил,

4-[N-(2-изопропиламиноетил)сулфамойл]фенил,

5 4-[N-(3-имидазол-1-илпропил)сулфамойл]фенил,

4-[N-(3-диметиламинопропил)сулфамойл]фенил,

4-[N-(3-морфолинопропил)сулфамойл]фенил,

3-метил-4-[N-(3-морфолинопропил)сулфамойл]фенил,

4-[N-(3-аминопропил)сулфамойл]фенил,

15 4-N-[2-(хидроксиетиламино)етил]сулфамойл\фенил,

4-[N-(2-имидазол-4-илетил)сулфамойл]фенил,

4-[N-(3-метиламинопропил)сулфамойл]фенил,

20 4-[N-(2-пиперазин-1-илетил)сулфамойл]фенил,

4-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]сулфамойл\фенил,

4-[N-(2,3-дихидроксипропил)сулфамойл]фенил,

25 4-[N-(3-имидазол-1-илпропил)карбамоил]фенил,

4-N-[2-(диетиламиноетил)етил]сулфамойл\фенил,

30 4-N-[3-(2-оксо-пиролидин-1-ил)пропил]карбамоил\фенил,

4-[N-(2-диметиламиноетил)сулфамойл]фенил,

35 4-[N-(2-морфолиноетил\сулфамойл]фенил,

3-метил-4-[N-(2-морфолиноетил)сулфамойл]фенил,

4-[N-(пиролидин-1-илетил)сулфамойл]фенил,

40 4-[N-(2-метиламиноетил)сулфамойл]фенил,

4-[N-(2-пиперидин-1-илетил)сулфамойл]фенил,

4-[N-(2-диетиламиноетил)сулфамойл]фенил,

45 4-[N-(3-т-бутоксикарбониламинопропил]сулфамойл\фенил,

4-[N-(3-бензилоксикарбониламинопропил)сулфамойл]фенил или

50 4-[N-(3-диетиламинопропил)сулфамойл]

ил]фенил.

В друг аспект от изобретението, по-специално пръстенът В, $(R^3)_p$ $(R^4)_q$ и заедно образуват 4-сулфамоилфенил, 4-(N-метилсулфамоил)фенил,

4-[N-(2-метоксиетил)сулфамоил]фенил,

4-[N-(3-метоксипропил)сулфамоил]фе-

нил,

4-[N-(3-изопропиламинопропил)сулфамоил]фенил,

4-[N-(3-диметиламинопропил)сулфамоил]фенил,

4-[N-(2-диметиламиноетил)сулфамоил]фенил или

4-[N-(2-метиламиноетил)сулфамоил]фенил.

По-нататък един аспект на изобретението се отнася за съединение с формула (I), представено по-горе, при условието, че:

пръстенът А е имидазо[1,2а]пирид-3-ил или пиразоло[2,3а]пирид-3-ил;

R^2 е прикрепен към въглерод в пръстена и е избран от хало, нитро, циано, хидрокси, трифлуорметил, трифлуорметокси, amino, карбокси, карбамоил, сулфамоил, C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алканойл, C_{1-3} алканойлокси, $N-(C_{1-3}$ алкил)амино, $N,N-(C_{1-2}$ алкил) $_2$ amino, C_{1-3} алканойламино, $N-(C_{1-3}$ алкил)карбамоил, $N,N-(C_{1-2}$ алкил) $_2$ карбамоил, C_{1-3} алкилS(O) $_a$, където а е от 0 до 2, $N-(C_{1-3}$ алкил)сулфамоил и $N,N-(C_{1-3}$ алкил) $_2$ сулфамоил.

m е 0-2; и стойностите на R^2 могат да бъдат еднакви или различни;

n е 0;

пръстенът В е фенил или инданил;

R^3 е хало или сулфамоил;

R^4 е група А-Е-; в която

А е по избор заместен при въглерод от един или повече D и е избран от C_{1-4} алкил, фенил, хетероциклена група или фенил C_{1-4} алкил;

Е е директна връзка или -O-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)_r- или -N(R^a)SO₂-; където R^a е водород или метил и r е 0-2;

p е 0-2; и стойностите на R^3 могат да бъдат еднакви или различни;

D е оксо, циано, хидрокси, amino, карбокси, карбамоил, сулфамоил, C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алканойл, $N-(C_{1-3}$ алкил)амино, $N,N-(C_{1-2}$ алкил) $_2$ amino, C_{1-3} алканойламино, $N-(C_{1-3}$ алкил)карбамоил, $N,N-$

$(C_{1-2}$ алкил) $_2$ карбамоил, C_{1-3} алкилS(O) $_a$, където а е от 0 до 2, $N-(C_{1-3}$ алкил) сулфамоил или $N,N-(C_{1-3}$ алкил) $_2$ сулфамоил.

q е 0-1; при което стойностите на R^4 могат да бъдат еднакви или различни;

или фармацевтично приемлива сол или in vivo хидролизуем естер от него.

По-нататък друг аспект на изобретението се отнася за съединение с формула (I), представено по-горе, при условието, че:

пръстенът А е имидазо[1,2а]пирид-3-ил или пиразоло[2,3а]пирид-3-ил;

R^2 е прикрепен към въглерод в пръстена и е C_{1-3} алкил;

m е 0-2; при което стойностите на R^2 могат да бъдат еднакви или различни;

n е 0;

пръстенът В е фенил или индан-5-ил;

R^3 е флуоро, хлоро, бром или сулфамоил;

p е 0-2; при което стойностите на R^3 могат да бъдат еднакви или различни;

R^4 е метил, етил, метокси, метилтио, мезил, ацетил, 3-N,N-диметиламино-2-хидроксипропокси, 2-N,N-диетиламиноетокси, бензил-окси, анилиносулфонил, пиримидин-2-иламино-сулфонил, фенокси, 3,5-диоксапиперидин-1-ил-сулфонил.

q е 0-1; при което стойностите на R^4 могат да бъдат еднакви или различни;

или фармацевтично приемлива сол или in vivo хидролизуем естер от него.

Така един допълнителен аспект на изобретението се отнася за съединение с формула (I), представено по-горе, при условието, че:

пръстенът А и $(R^2)_m$ заедно образуват имидазо[1,2а]пиридил-3-ил, пиразоло[2,3а]пирид-3-ил, 2-метилимидазо[1,2а]пирид-3-ил, 2-метилпиразоло[2,3а]пирид-3-ил или 2,5-диметилимидазо[1,2а]пирид-3-ил;

n е 0;

пръстенът В, $(R^3)_p$ и $(R^4)_q$ заедно образуват фенил, 2-флуорофенил, 3-флуорофенил, 4-флуорофенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 3-бромфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-етилфенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-метилтиофенил, 4-мезилфенил, 3-сулфамоилфенил, 4-сулфамоилфенил, 3-ацетилфенил, 3,4-дихлорофенил, 3-хлоро-4-флуорфенил, 2-хлоро-4-метилфенил, 4-(3-N,N-

диметиламино-2-хидроксипропокси)фенил, 4-бензилоксифенил, 4-анилиносулфонилфенил, 4-(пиримидин-2-илсулфонил)фенил, 4-феноксифенил, 4-(2-N,N-диетиламиноетокси)фенил, 4-(3,5-диоксапиперидин-1-илсулфонил)фенил или инданил;

или фармацевтично приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер от него.

Така един допълнителен аспект на изобретението се отнася за съединение с формула (I), представено по-горе, при условието, че:

пръстенът А е имидазо[1,2а]пирид-3-ил или пиразоло[2,3а]пирид-3-ил;

R^1 е хало или C_{1-3} алкилS(O)_a, където а е 0; при което C_{1-3} алкил групата може по избор да бъде заместена при въглерод с един или повече J; където J е хидроксид.

n е 0-1;

R^2 е прикрепен към въглерод в пръстена и е избран от хало, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилS(O)_a, където а е 0, фенил, фенилтио или (хетероциклена група\тио; при което всяка C_{1-6} алкил, фенил или хетероциклена група може по избор да бъде заместена при въглерод от един или повече G, където G е избран от хидрокси и диметиламино.

m е 0-2; при което стойностите на R^2 могат да бъдат еднакви или различни;

пръстенът В е фенил или индан-5-ил;

R^3 е флуоро, хлоро, бромо или сулфамойл;

p е 0-1;

R^4 е група А-Е; където

А е избран от C_{1-6} алкил, фенил, хетероциклена група, C_{3-8} циклоалкил, фенил C_{1-6} алкил, (хетероциклена група) C_{1-6} алкил или C_{3-8} циклоалкил C_{1-6} циклоалкил; като C_{1-6} алкил, фенил, хетероциклена група, C_{3-8} циклоалкил, фенил C_{1-6} алкил, (хетероциклена група) C_{1-6} алкил или C_{3-8} циклоалкил C_{1-6} циклоалкил могат по избор да бъдат заместени при въглерод с един или повече D; и в случай, че указаната хетероциклена група съдържа -NH-част, азота може по избор да бъде заместен от група, избрана от R;

Е е директна връзка или -O-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)- или -N(R^a)SO₂-; където R^a е водород или C_{1-6} алкил и г е 0-2;

D е независимо избран от хидроксид, амино, C_{1-6} алкокси, N-(C_{1-6} алкил)амино, N,N-(C_{1-6} алкил)₂амино, C_{1-6} алкоксикарбониламино

или бензилоксикарбониламино; при което който и да е C_{1-6} алкил може по избор да бъде заместен при въглерод с един или повече K;

K е избран от хидроксид или диетиламино; и

R е C_{1-4} алкил; и

q е 0-1;

или фармацевтично приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер от него.

По-нататък друг допълнителен аспект на изобретението се отнася за съединение с формула (I), представено по-горе, при условието, че:

пръстенът А е имидазо[1,2а]пирид-3-ил;

n е 0;

пръстенът В е фенил;

R^3 е сулфамойл;

p е 0-1;

R^4 е N-метилсулфамойл, N-(2-метоксиетил)сулфамойл, N-(2-метиламиноетил)сулфамойл, N-(2-диметиламиноетил)сулфамойл, N-(3-метоксипропил)сулфамойл, N-(3-диметиламинопропил)сулфамойл или N-(3-изопропиламинопропил)сулфамойл; и

q е 0-1;

или фармацевтично приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер от него.

Съгласно друг аспект на изобретението, предпочитани съединения от изобретението са които и да е от примери 1-38 или фармацевтично приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер от тях.

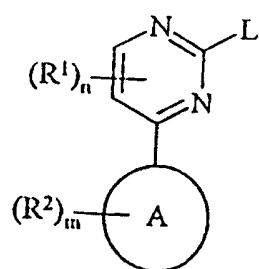
Съгласно друг аспект на изобретението, предпочитани съединения от изобретението са които и да е от примери 1-98 или фармацевтично приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер от тях.

Съгласно друг аспект на изобретението, предпочитани съединения на изобретението са тези от примери 7, 3S, 40, 52, 53, 55, 65, 68 и 86 или фармацевтично приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер от тях.

Предпочитани аспекти на изобретението са тези, които се отнасят за съединението с формула (I) или фармацевтично приемлива сол от него.

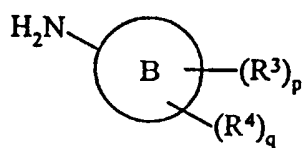
Друг аспект на настоящото изобретение осигурява метод за получаване на съединение с формула (I) или фармацевтично приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер от него, (където R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , пръстенът А, пръстенът В, m, p, q и n са, освен ако не е указано изрично друго, дефинирани при формула (I)), който включва:

а) взаимодействие на пиримидин с формула (II):



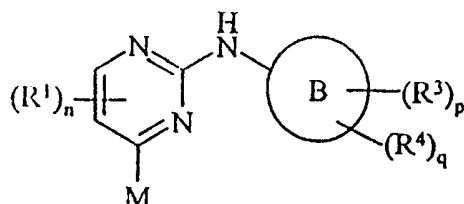
(II)

където L е група, която може да бъде изместена; с амин с формула (III):



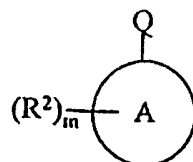
(III)

b) взаимодействие на пиримидин с формула (IV):



(IV)

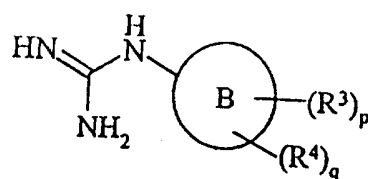
със съединение с формула (V):



(V)

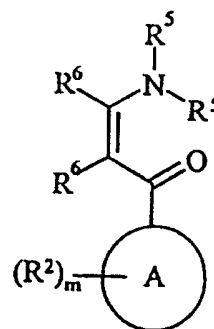
където един от M и Q е група X, която може да бъде изместена и другият е метален реагент Y; или

c) взаимодействие на съединения с формула (VI):



(VI)

със съединение с формула (VII):



(VII)

където R⁵ е C₁-₆ алкил и R⁶ е водород или R¹; и ако е необходимо:

- i) превръщане на съединение с формула (I) в друго съединение с формула (I);
- ii) отстраняване на някои защитни групи;
- iii) образуване на фармацевтично приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер.

L е група, която може да бъде изместена; подходящи стойности за L са, например, халоген или сулфонилокси група, например хлор, бром, метансулфонилокси или толуол-4-сулфонилокси група.

Подходяща група X, която може да бъде изместена, е например халоген или сулфонилна група, например бром, йод или трифлуорометилсулфонилна група.

Подходяща метална група Y е, например, мед, литий, органоборен реагент, като -B(OH)₂, -B(OPr)₂ или -B(Et)₂, или оргокалаено съединение като SnBu₃, органосилициево съединение като Si(Me)F₂, оргоциркониево съединение като ZrCl₃, оргоалуминиево съединение като AlEt₂, оргомагнезиево съединение като MgBr, оргоцинково съединение като ZnCl или оргожично съединение като HgBr.

Специфични реакционни условия за горните взаимодействия са следните:

а) Пиримидини с формула (II) и амините с формула (III) могат да реагират заедно:

i) в присъствие на подходящ разтворител, например кетон като ацетон или алкохол като етанол или бутанол, или ароматен въглеродород като толуол или N-метилол пирролидин, по избор в присъствие на подходяща киселина, например неорганична киселина като солна или сярна киселина, или органична киселина като оцетна или мравчена киселина: (или подходяща Люисова киселина) и температура в границите от 0° до температура на кипене под обратен

хладник, за предпочитане кипене под обратен хладник: или

ii) при стандартни Buihwald условия (например виж J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568 и 6066) например в присъствие на паладиев ацетат, в подходящ разтворител, например ароматен разтворител като толуол, бензол или ксилол, с подходяща основа, например неорганична основа като цезиев карбонат или органична основа като калиев-t-бутоксид, в присъствие на подходящ лиганд като 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил и температура в границите от 25 до 80°C.

Пиримидините с формула (II) могат да бъдат получени съгласно схема I:

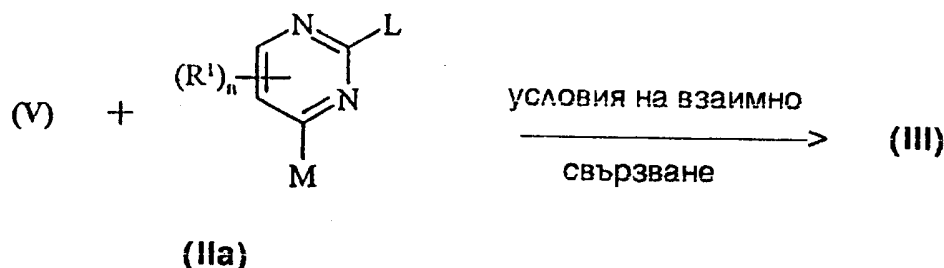


СХЕМА I

където един от M и Q е група X, която може да бъде изместена, дефинирана по-горе и другият е метален реагент Y, дефиниран по-горе.

Условията за взаимно свързване са добре познати в химическата техника. Подходящи условия включват, например тези, описани по-долу в точка b).

Съединенията с формула (II), където пръстенът A е имидазо[1,2a]пирид-3-ил, могат също

така да бъдат получени съгласно схема II.

K е подходяща остатъчна група (например C₁₋₆ алканоилокси), R⁶ е дефиниран по-горе, у е 0-4, R⁷ е водород или R²; Q е подходяща остатъчна група (например C₁₋₆ алкокси) и R⁵ е дефиниран по-горе.

Съединенията с формула (II), където пръстенът A е пиразоло[2,3a]пирид-3-ил, могат също да бъдат получени съгласно схема III.

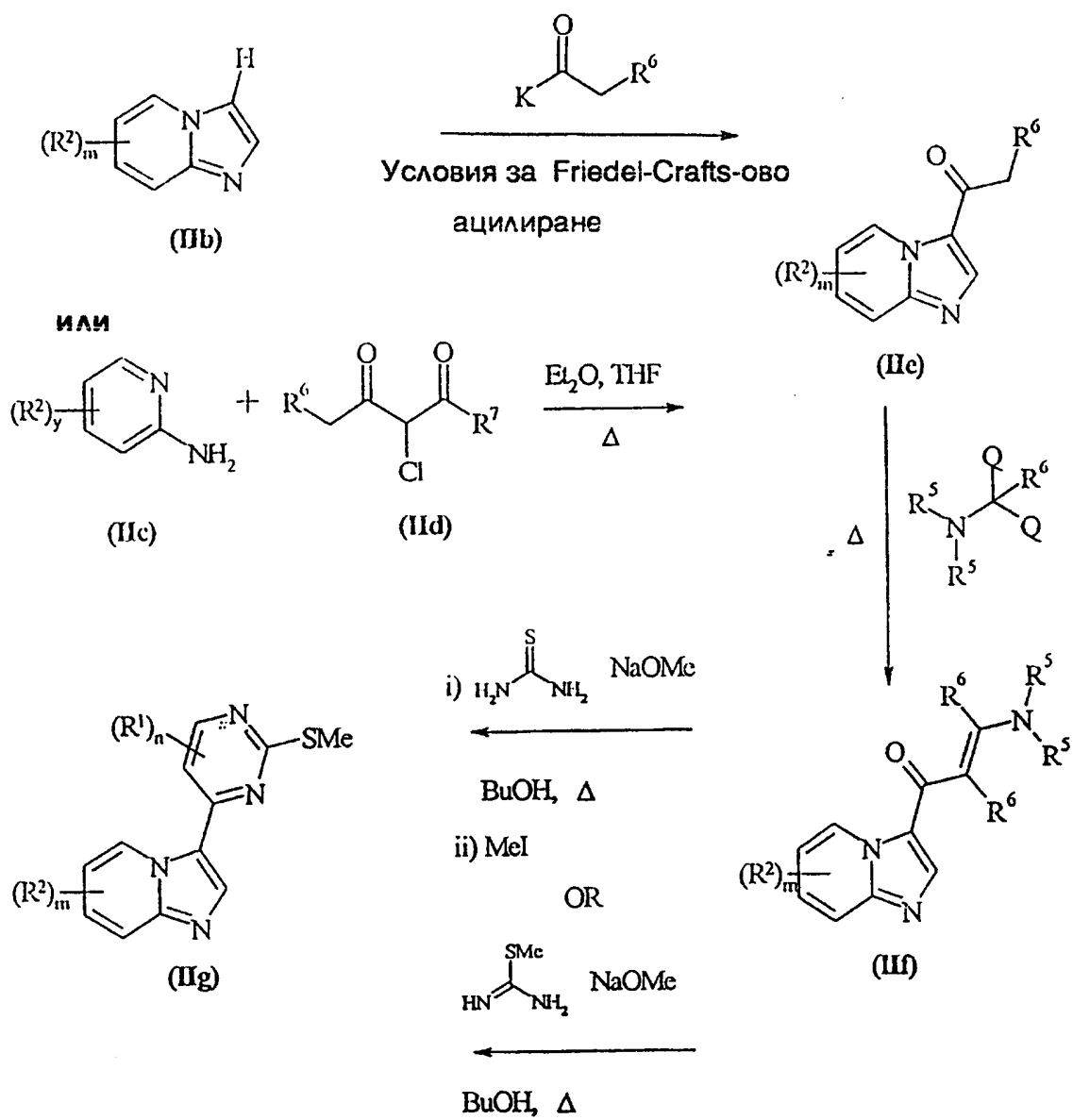


СХЕМА II

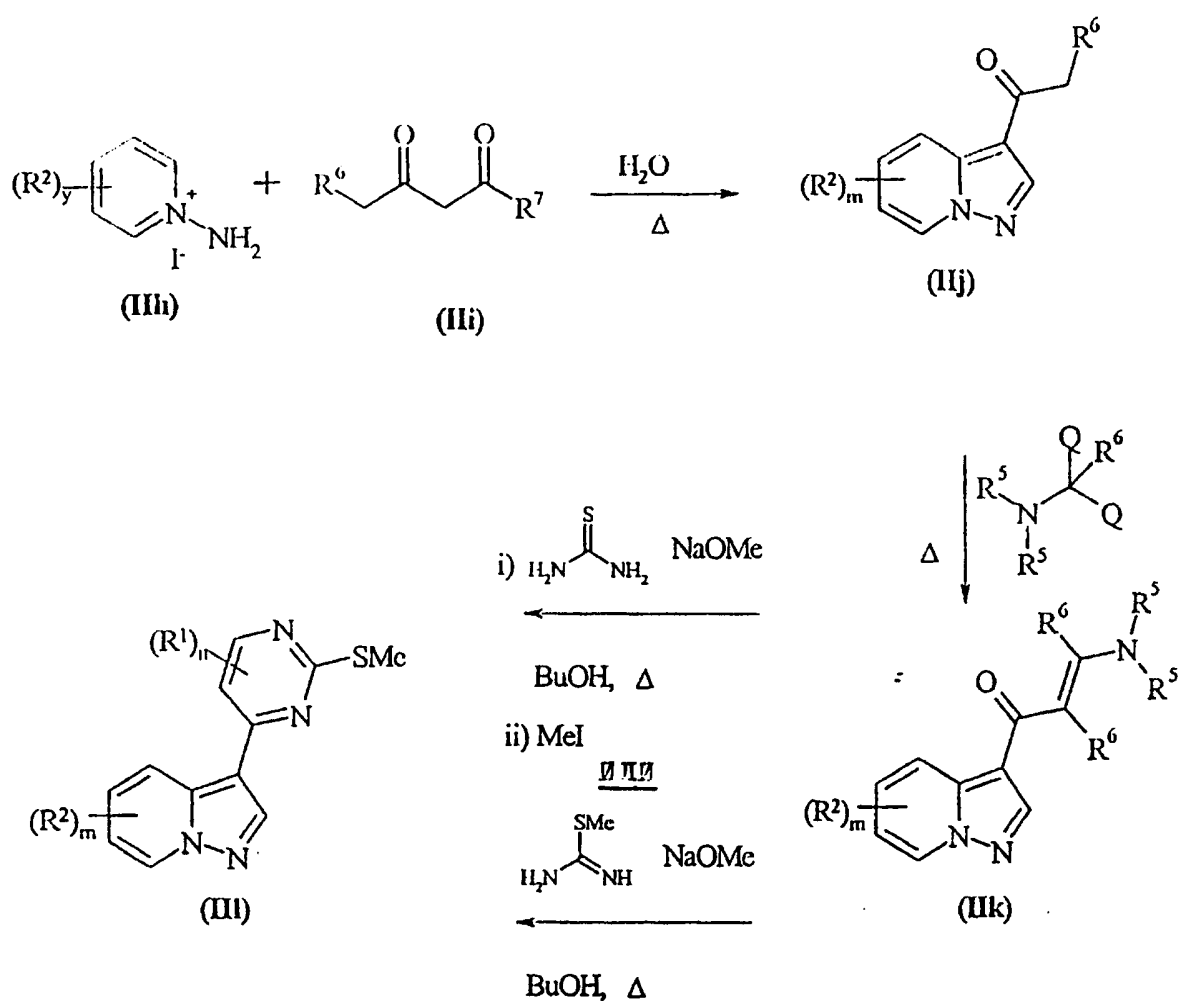


СХЕМА III

където R⁵, R⁶ и R⁷ са дефинирани по-горе.
Съединенията с формула (IIf) или (IIk) мо-

гат по-нататък да бъдат модифицирани до получаване на съединения с формула (IIn):

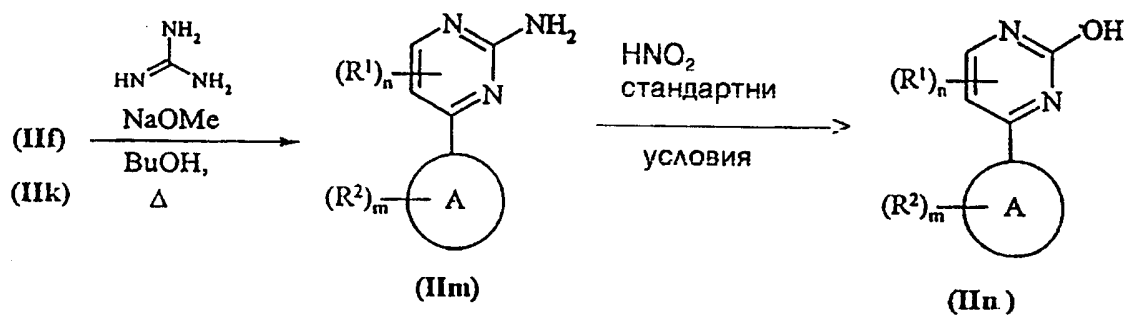


СХЕМА IV

Следва да се отбележи, че опитният в областта на химическия синтез специалист може допълнително да модифицира получените съединения, по стандартни за съответните функционални групи реакции, познати в техниката, до съединения с формула (II), където L е друга остатъчна група, например хлоро, бромо, тозил или мезил.

Съединенията с формула (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIh), (Iii) и (III) са търговски подходящи съединения, или са познати в литературата, или се получават по стандартни методи, познати в химическата практика.

b) Съединенията с формула (IV) и съединенията с формула (V) могат да взаимодействат при стандартните за взаимно свързване условия. Примери за това са условията в присъствие на

катализатор, например метален катализатор като тетраакс(трифенилфосфин)паладий (O), паладиев(II)хлорид, паладиев(II)бромид, никелов(II)хлорид, никелов(II)бромид или бис(трифенилфосфин)никелов(II)хлорид, в присъствието на подходящ инертен разтворител или разредител, например тетраhydroфуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, метанол или етанол. Обикновено, за предпочитане, реакцията се провежда в присъствието на подходяща основа, като например натриев карбонат или калиев карбонат, пиридин, 4-диметиламинопиридин, триетиламин или морфолин и удобно при температура в границите например 10-250°C, по-предпочитано в границите 60-120°C.

Съединенията с формула (IV) могат да бъдат получени съгласно схема V:

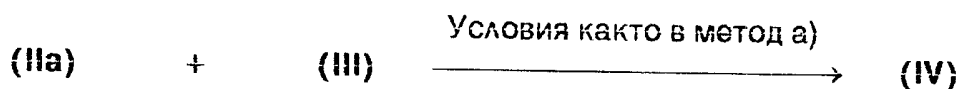


СХЕМА V

Съединенията с формула (V) са търговски приемливи съединения или те са познати в литературата, или пък се получават по стандартни методи, познати в химическата практика.

c) Съединенията с формула (VI) и съединенията с формула (VII) взаимодействат в подходящ разтворител като N-метилпириolidон или бутанол при температура в границите на 100-200°C, за предпочитане в границите 150-170°C. За предпочитане е реакцията да се провежда в присъствието на подходяща основа като, например, натриев метоксид или калиев карбонат.

Съединенията с формули (VI) и (VII) са търговски приемливи съединения, или те са познати в литературата, или пък се получават по стандартни методи, познати в химическата практика, или съединенията с формула (VII) могат да се получат по метод, подобен на описания по-горе за (IIf) и (IIk).

Следва да се отбележи, че някои от вариантите на заместители в пръстените на съединенията от настоящето изобретение могат да бъдат въведени по стандартни за ароматни заместители

ли реакции или да се създадат по конвенционални за модифициране на функционални групи методи, или непосредствено следвайки гореописаните методи, се включват като аспект на настоящето изобретение. Такива реакции и модификации включват, например, въвеждане на заместители посредством заместителни реакции в ароматни съединения, редукция на заместители, алкилиране на заместители и окисление на заместители. Реагентите и условията на провеждане на реакциите при такива процедури са добре познати в химическата практика. Специфични примери на заместителни реакции в ароматни съединения включват въвеждане на нитрогрупа, използвайки азотна киселина, въвеждане на ацилова група, използвайки, например, ацилхалогенид и киселина на Lewis (като алуминиев трихлорид) в условията на Friedel Crafts-ова синтеза; въвеждане на алкилна група, използвайки алкилхалогенид и киселина на Lewis (като алуминиев трихлорид) в условията на Friedel Crafts-ова синтеза; и въвеждане на халогенна група. Специфични примери за модификации включват редукцията на нитрогрупата до аминок-

група, например чрез каталитично хидриране, с никелов катализатор, или обработката с желязо в присъствието на солна киселина при нагряване; окисление на алкилтио до алкилсулфинил или алкилсулфонил.

Следва също така да се отбележи, че в някои от гореописаните взаимодействия може да се окаже необходимо/желано да се защитят някои от уязвимите групи в съединенията. Отделните случаи, в които е необходимо или желано да се осъществи защита, както и подходящите методи за това, са добре познати от специалистите в химическата техника. Обикновените защитавщи групи могат да бъдат използвани в съответствие със стандартната практика (за илюстрация виж T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Така, че когато реагентите включват групи като амино, карбокси или хидрокси, желателно е да се проведе защита в някои от реакциите, отбелязани в настоящето.

Подходяща защитна група за амино или алкиламино групата е, например ацилова група, например алканойлната група, каквато е ацетил, алкоксикарбонилна група, например метокси-карбонил, етоксикарбонил или t-бутоксикарбонил, арилметоксикарбонилна група, например бензилоксикарбонил или ароилова група, например бензоил. Необходимостта и условията за освобождаване от защита на гореуказаните защитни групи варира според избора на защитна група. Така, например ацилова група като алканойл или алкоксикарбонилна група или ароилова група могат да бъдат отстранени например чрез хидролиза с подходяща основа като хидроксид на алкален метал, например литиев или натриев хидроксид. Алтернативно ацилова група като T-бутоксикарбонилна група може да бъде отстранена, например, чрез обработка с подходяща киселина като солна, сярна или фосфорна киселина или трифлуороцетна киселина и арилметоксикарбонилна група като бензилоксикарбонилна група може да бъде отстранена, например чрез хидриране над катализатор като паладий върху въглен или чрез обработка с киселина на Lewis, например борен трис (трифлуорацетат). Подходяща алтернативна защитна група за първична аминогрупа е, например, фталоилова група, ко-

ято може да бъде отстранена чрез обработка с алкиламин, например диметиламинпропиламин или с хидразин.

Подходяща защитна група за хидроксигрупа е, например, ацилова група като алканойлова група, каквато е ацетиловата, ароилова група, например бензоил или арилметилова група, например бензил. Необходимостта и условията за освобождаване от защита на гореуказаните защитни групи варира според избора на защитна група. Така, например ацилова група като алканойл или ароилова група могат да бъдат отстранени, например, чрез хидролиза с подходяща основа като хидроксид на алкален метал, например литиев или натриев хидроксид. Алтернативно арилметилова група като бензилова група може да бъде отстранена, например, чрез хидриране върху катализатор като паладий върху активен въглен.

Подходяща защитна група за карбоксигрупа е, например, естерифицираща група, например метилова или етилова група, която може да бъде отстранена, например чрез хидролиза с основа като натриев хидроксид, или например t-бутилова група, която може да бъде отстранена например, чрез обработка с киселина, например органична киселина като трифлуороцетна киселина, или например бензилова група, която може да бъде отстранена чрез хидриране върху катализатор като паладий върху активен въглен.

Защитните групи могат да бъдат отстранени в някой подходящ етап от синтеза, като се прилагат конвенционални техники, добре познати в химическата практика.

Както е изложено по-горе в настоящето, съединенията от изобретението притежават антипролиферационна активност в клетката, като антиракова активност, която се счита, че нараства от CDK инхибиторната активност на съединението. Тези свойства могат да бъдат изпитани, например с прилагане на процедурата, дадена по-долу.

Изпитване
Използвани аббревиатури;
HEPES означава N-[2-хидроксиетил]пиперазин-N-[2-етансулфонова киселина]
DTT означава дитиотретиол
PMSF означава фенилметилсулфонилов

флуорид

Съединенията се изпитват чрез киназен опит *in vitro* в 96-гнездово блюдо, използвайки Scintillation Proximity Assay (SPA-получен от Amersham) за измерване вграждането на [гама-33-P]-аденозинов трифосфат в основата за изпитване (GST-Retinoblastoma protein; GST-Rb). Във всяко гнездо се поставя от изпитваното съединение (разредено с DMSO и вода до точна концентрация) и в контролните гнезда: или розковитин като контролен инхибитор, или DMSO като нулева контрола.

Във всяко гнездо се добавят приблизително 0.2 microl CDK2/Циклин Е частично пречистен ензим (количество, зависещо от активността на ензима), разредени в 25 ml буфер за инкубация, след което се добавят 20 ml смес от GTS-Rb/ATP/ATP33 (съдържаща 0.5 mg GTS-Rb, 0.2 microM ATP и 0.14 microCi [гама-33-P]-аденозинов трифосфат в буфер за инкубация), получената смес се разбърква внимателно и се инкубира при стайна температура в продължение на 60 min.

След това във всяко гнездо се прибавят 150 microl прекъсващ разтвор, съдържащ (0.8 mg/на гнездо протеин А-PVT SPA (Amersham)), 20 nM/на гнездо антиглутатионова трансфераза, Rabbit IgG (получен от молекулярни проби), 61 mM EDTA и 50 mM HEPES pH 7.5, съдържащ 0.05% натриев азид.

Блюдата се затварят с капачки тип Topseal-S, оставят се за 2 h, след което се центрофугират 5 min с 2500 об./min, 1124 x g. Блюдата се разчитат на Topcount, по 30 s на гнездо.

Буферът за инкубация, използван за разреждане на ензима и базовите смеси, съдържа 50 mM HEPES с pH 7.5, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 100 microM натриев ванадат, 10 microM NaF, 10 mM натриев глицерофосфат, BSA (1 mg/краен ml).

Основа за изпитване

В този опит се използва само част от ретинобластомовия протеин (Science 1987 Mar 13; 235(4794): 1394-1399; Lee W. H., Bookstein R., Hong F., Young L. J., Shew J. Y., Lee E. Y.), кондензиран в GST tag. Представен е PCR ретинобластомов ген, кодиращ аминокиселини 379-928 (получен от ретинобластомов плазмид ATCC

pLRbRNL) и серията се клонира във вектор на смесване pGEX 2T (Smith D. B. и Johnson, K. S. Gene 67, 31 (1988); съдържа промотор за индуктивно проявяване, вътрешен lac I^q ген за приложение в някои E. Coli приемник и закодиращ областта на тромбиново разцепване, получено от Pharmacia Biotech), който се използва за уголемяване на аминокиселини 792-928. Тази серия отново се клонира в pGEX 2T.

Така получената серия ретинобластома 729-928 се проявява в E. Coli (BL21(DE3) pLysS клетки) с използване на стандартни техники за индуктивно проявяване и се пречиства както следва по-нататък.

E. coli паста се ресуспендира в 10 ml/g буфер на NETN (50 mM Tris с pH 7.5, 120 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0.5% об/об NP-40, 1 mM PMSF, 1 micro/ml апротинин и 1 microg/ml пепстатин) и се обработва с ултразвук 2 x 45 s на 100 ml хомогенат. След центрофугиране, повърхностният слой се въвежда в 10-милилитрова Sepharose глутатионова колона (Pharmacia Biotech, Herts, UK) и се промива с NENT буфер. След промиване с киназен буфер (50 mM HEPES с pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 1 mM PMSF, 1 microg/ml леупептин, 11 microg/ml апротинин и 11 microg/ml пепстатин), протеинът се елюира с 50 mM глутатион, редуциран в киназен буфер. Фракциите, съдържащи GST-Rb (792-927) се събират и се диализират през нощта срещу киназен буфер. Крайният продукт се анализира чрез натриев додекасулфат (SDS) PAGE (полиакриламиден гел) като се използват 8-16% трис-глицинови гели (Novex, San Diego, USA).

CDK2 и Циклин Е

Отчитащите открити структури CDK2 и Циклин Е се изолират чрез реверсивна транскриптаза-PCR, като се използва HeLa клетка mRNA във вид на темплет и се клонира във вектор на инсект-проявяване pVL1393 (получен от Invitrogen 1995 catalogue, номер 31392-20). След това CDK2 и Циклин Е се проявяват [с използване на стандартен вирус Baculogold с техника на ко-инфекция] в SF21 инсектна клетъчна система (Spodoptera Frugiperda клетки, отделени от тъкан на яйчник от Fall Army Worm-търговски приемливо).

Пример за получаване на Циклин Е/CDK2

Даденият по-долу пример представя детайлно получаването на Циклин Е/CDK2 в SF21 (в TC100 + 10% FBS(TCS) + 0.2% плуроник), притежаващ двойна инфекция MOI 3 за всеки вирус Циклин Е & CDK2.

SF21 клетките, растящи в култура в цилиндричен съд до 2.33×10^6 клетки/ml, се използват за заразяване на 10×500 ml цилиндрични съда при 0.2×10^6 клетки/ml. Епруветките се инкубират върху кръгло устройство при 28°C.

След 3 дни (72 h) клетките се преброяват и средната стойност от 2 съда следва да бъде 1.86×10^6 клетки/ml. (99% жизненост). След това културите се инфектират с двойните вируси MOI 3 за всеки вирус.

Вирусите се смесват преди добавянето към културите и след това културите се връщат в кръглото устройство за инкубация при 28°C.

Два дни (40 h) след заразяването 5-те 1 култура се обединяват. Общият брой клетки, изброени в сборното количество е 1.50×10^6 клетки/ml (99% жизненост). Клетките се въртят при 2500 об/мин в продължение на 30 min, 4°C в Heraeus Omnifuge 2.0 Rs в партиди от 250 ml. Горният пласт се изхвърля.

Частично съвместно пречистване на CDK2 и Циклин Е

SF21 клетки се ресуспендират в лизис буфер (50 mM Tris с pH 8.2, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 10 mM глицерофосфат, 0.1 mM натриев ортованадат, 0.1 mM NaF, 1 mM PMSF, 1 microg/ml леупептин и 1 microg/ml апротинин) и се хомогенизират за 2 min по 10 ml в хомогенизатор на Dounce. След центрофугиране горният пласт се въвежда в анионобменна колона Poros HQ/M 1.4/100 (PE Biosystems, Hertford, UK). CDK2 и Циклин Е се елюират едновременно при начален градиент 0-1 M NaCl (преминаване в лизис буфер минус протеазен инхибитор) с над 20 обема на колоната. Съвместното елюиране се сменя от проникване от запад, като се използват, както анти-CDK2, така и антициклин Е антитела (Santa Cruz Biotechnology, US).

По аналогия могат да бъдат проведени и опитите, предназначени за оценка на инхибирането на CDK4 и CDK6. CDK2 (EMBL Accession No X62071) и едновременно с Циклин А или Циклин Е (виж EMBL Accession No M73812),

като по-нататък подробностите за отделните опити се съдържат в WO 1999/021845, съответно Biochemical & Biological Evaluation sections, които са включени в настоящето реферативно.

Въпреки, че фармакологичните свойства на съединенията с формула (I) варират според различията в структурата, общата активност, притежавана от съединенията с формула (I), може да бъде демонстрирана при IC_{50} концентрации или дози в границите от 250 microm до 1 nM.

При провеждане на изпитване по гореуказания опит in vitro, CDK2 инхибиторната активност при Пример 11 се установява като $IC_{50} = 0.19$ microm, а тази в Пример 12 като $IC_{50} = 0.17$ microm.

In vivo активността на съединенията от настоящето изобретение може да бъде определена със стандартни техники, например чрез измерване инхибирането растежа на клетката и оценяване на цитотоксичността.

Инхибирането на клетъчния растеж може да бъде измерено чрез оцветяване на клетките със Suiforhodamine B (SRB), флуоресцентен оцветител, като се оцветяват протеините и поради това става възможно определянето на количеството протеин (т.е. клетки) в гнездото (виж Boyd, M. R. (1989) Status of the NCI preclinical antitumour drug discovery screen. Prin. rac Oncol 10: 1-12). По такъв начин следващите етапи осигуряват възможността да се измери инхибирането на клетъчния растеж.

Клетките се поставят в подходяща среда, в обем от 100 ml в 96-гнездови блюда; за MCF-7, SK-UT-1B и SK-UT-1 средата е Dulbecco's Modified Eagle media. Клетките се оставят през нощта да се закрепят, след което се добавят съединенията-инхибитори в различни концентрации, при максимална концентрация 1% DMSO (об./об.). В контролно блюдо се извършва оценка на количеството клетки преди дозирането. Клетките се инкубират при 37°C (5% CO_2) в продължение на три дни.

В края на третия ден в блюдата се добавя ТСА до крайна концентрация 16% (об./об.). След това блюдата се инкубират 1 h при 4°C, повърхностния слой се отстранява и блюдата се промиват във вода. След изсушаване, в продължение на 30 min, при 37°C, се добавят 100 ml оцвети-

тел SRB (0.4% SRB в 1% оцетна киселина). Излишният оцветител се отстранява и блюдата се промиват в 1% оцетна киселина. Свързаният с протеина SRB се разтваря в 10 mM Tris, pH 7.5, и се разбива 30 min при стайна температура. Ods се разчита при 540 nm, като концентрацията на инхибитора, причиняващ 50% инхибиране на растежа се определя от полулогаритмичната крива концентрация на инхибитора/оптична плътност. Концентрацията на съединение, което намалява оптичната плътност до по-ниска от получената, когато клетките се поставят в блюдата в началото на опита, определя стойността за токсичност.

Характерните IC_{50} стойности на съединенията от изобретението при изпитване в SRB са в границите от 1 mM до 1 nM.

В съответствие с друга цел на изобретението се осигурява фармацевтичен състав, който включва пиридиново производно с формула (I), или фармацевтично приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер от него, като дефинираното до тук се смесва с фармацевтично приемлив разредител или носител.

В съответствие с друга цел на изобретението се осигурява фармацевтичен състав, който включва съединение с формула (I), или фармацевтично приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер от него, като дефинираното до тук се смесва с фармацевтично приемлив разредител или носител.

Съставът може да бъде във форма, подходяща за орално приложение, например във вид на таблетка или капсула, за парентерално инжектиране (включващо интравенозно, субкутанно, интрамускулно, интраваскуларно или инфузионно) като стерил разтвор, суспензия или емулсия, за повърхностно приложение във вид на мехлем или крем или за ректално приложение във вид на супозитории.

Най-общо горните състави могат да бъдат получени по конвенционален метод, с използване на конвенционални ексципиенти.

Съединение с формула (I) нормално може да се прилага на топлокръвно животно при единична доза в границите 5-5000 mg на квадратен метър телесна зона от животното, т.е. приблизително 0.1-100 mg/kg, което нормално осигурява терапевтично ефективна доза. Единична

доза съставлява такава форма като таблетка или капсула, обикновено съдържаща, например, 1-250 mg активна съставна част. За предпочитане е употребената дневна доза да бъде в границите от 1 до 50 mg/kg. Обаче, необходимо е дневната доза да варира в зависимост от лекувания пациент, начинът на приложение и сериозността на заболяването, което се атакува. За оптимално дозиране е възможно разделяне на части на дозата, която е определена специално за лекувания пациент.

В съответствие с друга цел на изобретението се осигурява съединение с формула (I), или фармацевтична приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер от него, като дефинираното до тук се използва в метод за лечение на човешкото или животинско тяло чрез терапия.

Установено е, че съединенията, дефинирани в настоящето изобретение или фармацевтично приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер от тях, са ефективни като инхибитори в клетъчния цикъл (антипролиферационни средства в клетката), което свойство е възможно да расте поради техните CDK инхибиторни свойства.

Следователно счита се, че съединенията от настоящето изобретение ще бъдат полезни при лечение на заболявания или болестни състояния, свързани частично или самостоятелно, чрез CDK ензими, т.е. съединенията могат да бъдат използвани при създаване на CDK инхибиторен ефект при топлокръвни животни, нуждаещи се от такова лечение. Така съединенията от настоящето изобретение осигуряват метод за лечение на пролиферацията на злокачествени клетки, характеризиращ се с това, че се инхибират CDK ензимите, т.е. съединенията могат да бъдат използвани за създаване на антипролиферационен ефект, свързан частично или самостоятелно с инхибиране на CDK ензимите. Така, очаква се съединение от изобретението да притежава широк спектър от антиракови свойства, тъй като CDK ензимите са замесени в много различни форми на рак при човека, такива като левкемия и рак на гърдата, белия дроб, дебелото черво, ректума, стомаха, простатата, пикочния мехур, панкреаса и яйчниците. Поради това се очаква, че съединение от изобретението притежава антиракова активност срещу тези форми на рак. В допълнение,

очаква се, че съединение от настоящето изобретение притежава активност срещу разширението на левкемии, лимфоидни злокачествени образувания и твърди тумори, като карциноми и саркоми в тъкани като черен дроб, бъбреци, простатата и панкреас. По-специално се очаква, че такива съединения от изобретението забавят растежа на първични и вторични твърди тумори, например в дебелото черво, гърдата, простатата, мелите дробове и кожата. Още по-специално, очаква се такива съединения от изобретението, или фармацевтично приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер от тях, да инхибират растежа на такива първични и вторични твърди тумори, които са свързани със CDK ензимите, по-специално такива тумори, при които растежа и скоростта на растеж в значителна степен зависят от CDK ензимите, включително, например, някои тумори на дебелото черво, гърдата, простатата, белия дроб, червата и кожата.

По-нататък се счита, че съединенията от настоящето изобретение притежават активност срещу други заболявания в клетката, свързани с пролиферация в широки граници при други болестни състояния, включващи левкемия, разстройства вследствие фибропролиферация и диференциация, псориазис, ревматоиден артрит, саркома на Kaposi, хемангиома, акутни и хронични нефропатии, атерома, атеросклероза, артериална рестеноза, автоимунни заболявания, акутни и хронични възпаления, болести на костите и очни болести с пролиферация на ретината.

По този начин в съответствие с целта на изобретението се осигурява съединение с формула (I), или фармацевтично приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер от него, като дефинираното до тук се използва като медикамент; и употребата на съединение с формула (I), или фармацевтично приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер от него, като дефинираното до тук се използва в производството на медикамент за създаване на инхибиторен ефект в клетъчния цикъл (антиклетъчна пролиферация) при топлокръвно животно като човека. По-специално инхибиторен ефект се постига чрез включване превантивно или при развитие по време на фаза S на инхибиране на CDK2, CDK4 и/или CDK6, особено CDK2.

Съгласно по-нататъшна цел на настоящето изобретение се осигурява използването на съединение с формула (I), или фармацевтично приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер от него, както е дефинирано в настоящето по-горе, при производството на медикамент за създаване на инхибиторен ефект в клетъчния цикъл (антиклетъчна пролиферация) при топлокръвно животно, като човека. По-специално инхибиторен ефект се създава чрез въвеждане превантивно или при развитие през време на фаза S на инхибиране на CDK2, CDK4 и/или CDK6, особено CDK2.

Съгласно друга отличителна черта на изобретението се осигурява използването на съединение с формула (I), или фармацевтично приемлива сол или *in vivo* хидролизуем естер от него, както е дефинирано в настоящето по-горе при производството на медикамент за провеждане на лечение на ракови заболявания (твърди тумори и левкемия), разстройства вследствие фибропролиферация и диференциация, псориазис, ревматоиден артрит, саркома на Kaposi, хемангиома, акутни и хронични нефропатии, атерома, атеросклероза, артериална рестеноза, автоимунни заболявания, акутни и хронични възпаления, болести на костите и очни болести с пролиферация на ретината.

Съгласно друга отличителна черта на този аспект от изобретението се осигурява метод за създаване на инхибиторен ефект в клетъчния цикъл (антипролиферация в клетката) при топлокръвно животно, като човека, нуждаещ се от такова лечение, който метод включва приложението върху указаното животно на ефективно количество от съединение, дефинирано непосредствено по-горе. По-специално инхибиторен ефект се създава чрез въвеждане превантивно или при развитие по време на фаза S на инхибиране на CDK2, CDK4 и/или CDK6, особено CDK2.

В съответствие с изложеното по-горе количеството на изискваната доза за терапевтично или профилактично лечение на специфично заболяване с клетъчна пролиферация е необходимо да варира в зависимост от лекувания пациент, начинът на приемане на медикамента и сериозността на заболяването. Единичната доза е в границите, например 1-100 mg/kg, предпочита-

но се има предвид 1-50 mg/kg.

CDK инхибиторната активност, дефинирана в настоящето, може да бъде прилагана като самостоятелна терапия или с включване към съединение от изобретението на едно или повече вещества и/или лечения. Такова комбинирано лечение може да бъде осъществено по пътя на едновременно, последователно или разделно прилагане на отделните компоненти на терапията. В областта на терапевтичната онкология е нормална практика да се използват комбинации от различни форми на лечение на всеки пациент с раково заболяване. В терапевтичната онкология другият(те) компонент(и) на такова комбинирано лечение, като допълващо инхибиторното лечение в клетъчния цикъл, дефинирано в настоящето по-горе, може да бъде(ат): хирургия, радиотерапия или химиотерапия. Такава химиотерапия може да обхваща три главни категории терапевтични средства:

(i) други средства, инхибиращи в клетъчния цикъл, които действат по същия или различен от описания по-горе механизъм;

(ii) цитостатични средства като антиестрогени (например тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен), прогестогени (например мегестролов ацетат), ароматазни инхибитори (например анастрозол, летразол, воразол, екземестан), антипрогестогени, антиандрогени (например флутамид, нилутамид, бикалутамид, ципротеронов ацетат), LHRH агонисти и антагонисти (например гозерелинов ацетат, липролид), инхибитори на тестостерон 5 α -дихидроредуктаза (например финастерид), антиинвазивни средства (например металопротеиназни инхибитори като маримастат и инхибитори на урокиназния плазмогенен активатор на рецепторната функция и инхибитори на функцията на фактора на растежа (такива фактори на растежа включват, например, фактор на растежа, произхождащ от тромбоцит и хепатогенен фактор на растежа, такива инхибитори включват антитела като фактори на растежа, рецепторни антитела като фактори на растежа, тирозиново-киназни инхибитори и серин/треониново киназни инхибитори) и

(iii) антипролиферативни/антинеопластични лекарства и комбинации от тях, когато се из-

ползват в терапевтичната онкология, като анти-метаболити (например антифолати като метотрексат, флуоропиримидини като 5-флуороуроцил, пурин и аденозинови аналози, цитозинарабинозид); анти туморни антибиотици (например антрациклини като доксорубицин, дауномицин, епирубицин, идарубицин, митомин-С, дактиномицин, митрамицин); платинови производни (например сисплатин, карбоплатин); алкилиращи средства (например азотен мустард, мелфалан, хлорамбуцил, бусулфан, циклофосфамид, ифосфамид, нитросуреас, тиотеп); антимиотични средства (например vinca алкалоиди като винкристин и таксоиди като таксол, таксотер); топоизомеразни инхибитори (например епиподофилотоксини като етопосид и тенипосид, амсакрин, топотекан). Съгласно този аспект на изобретението се осигурява фармацевтичен продукт за комплексно лечение на рак, съдържащ съединение с формула (I), дефинирано в настоящето по-горе и допълнително анти туморно вещество, дефинирано по-горе в настоящето, за продължаване лечението на рака.

В допълнение на употребата им като терапевтично средство, съединенията с формула (I) и техните фармацевтично приемливи соли са полезни също така като фармакологични средства при развитието и стандартизирането на системите за изпитване *in vitro* и *in vivo*, при оценяване ефектите на инхибиторите върху активността в клетъчния цикъл при лабораторни животни като котки, кучета, зайци, маймуни, плъхове и мишки, като част от научните изследвания за намиране на нови терапевтични средства.

Алтернативни и предпочитани изпълнения на съединенията на гореуказания фармацевтичен състав, метод, процедура, приложение и медицински особености съгласно изобретението, са описани по-долу.

Примери за получаване

Дадените по-долу примери служат за илюстрация и не ограничават обхвата на изобретението, освен ако е заявено изрично:

(i) температурите се дават в градуси по Целзий (°C); процедурите се провеждат при стайна температура или температура на околната среда, така че температурата е в границите от 18 до 25°C;

(ii) органичните разтвори се сушат над безводен магнезиев сулфат; изпаряването на разтворителя се провежда с използване на ротационен изпарител при понижено налягане (600–4000 паскала; 4.5–30 mm ж.ст.) при температура на банята до 60°C;

(iii) хроматография означава пламъчна хроматография върху силикагел; тънкослойната хроматография (TLC) се провежда върху слой силикагел; там където е дадено, се отнася за колона тип silica Bond Elut и това означава колона, съдържаща 10 или 20 g силициев двуокис с едрината на частиците 40 микрона, силициевият двуокис е поставен в широк цилиндър от 60 ml и се поддържа от порест диск, произведен от Varian, Harbor City, California, USA под наименованието „Mega Bond Elut SI“; „Mega Bond Elut“ е запазена марка;

(iv) най-общо групата от реакции, последвани от TLC и реакционното време се дават само за илюстрация;

(v) крайните продукти се потвърждават чрез данни от ядрено-магнитен резонанс (NMR) и/или маспектроскопия;

(vi) количествата получени вещества се дават само за илюстрация и не е необходимо същите количества да бъдат получавани при старателно провеждане на процеса; ако се изисква по-голямо количество материал, операциите се повтарят;

(vii) когато са дадени данни от NMR, те са във вид на делта стойности за главните формулообразуващи протони, даденото в милионни части (ppm) се отнася за тетраметилсилан (TMS) като вътрешен стандарт, определят се при 300 MHz с използване на пердеутериев диметилсулфоксид (DMSO-d₆) като разтворител, освен ако не е указано друго;

(viii) химическите символи имат обичайните си означения; използват се SI единици и символи;

(ix) съотношенията при разтворителите се дават в обемни:обемни части (v/v); и

(x) маспектрите се възбуждат с енергия на електрона от 70 електронволта при метода на йонизация (CI), като се използва директно експонирана проба; индикирана йонизация се осъществява чрез електронен импулс (EI), бомбардировка с бързи атоми (FAB) или електроспрей

(ESP); стойностите се дават за m/z; представят се само йони, които показват сходни маси;

(xi) съединенията, съдържащи асиметрично заместен въглероден и/или серен атом не са разграничени, освен ако не е указано друго;

(xii) там, където синтезът е представен като аналогичен на такъв, описан в предишен пример, използваните количества са в еквивалентно милимолярно съотношение спрямо използваните в предишния пример;

(xiii) използват се следните аббревиатури:

NMP	1-метил-2-пиролидон
DMF	N,N-диметилформамид
DMFDMA	N,N-диметилформамид диметилацетил
DMSO	диметилсулфоксид
THF	тетрахидрофуран и
EA	елементен анализ

Пример 1

2-(3-Хлоранилино)-4-(2-метилимидазо[1,2-a]пирид-3-пиримидин

Към разтвор на 3-хлоранилин (496 ml, 4.7 mmol) в NMP (10 ml) под азот се прибавя натриев хидрид (236 mg, във вид на 60% суспензия в минерално масло, 5.8 mmol). Сместа се разбърква в продължение на 30 min при температура на околната среда и се добавя разтвор на 4-(2-метилимидазо[1,2-a]пирид-3-ил)-2-метилтиопиримидин (Метод 1) (600 mg, 2.3 mmol) в NMP (2 ml). Сместа се нагрява 3 h при 150°C. Тази реакционна смес се оставя да се охлади, разрежда се с вода и се екстрахира с етилов ацетат. Събраните екстракти се сушат и летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване. Остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с етилов ацетат/хексан (1:1), при повишаване на полярността до етилов ацетат/метанол (97:3). Пречистеният продукт се пулверизира с етер и хексан, обединява се чрез филтрация и се суши до получаване на съединението в заглавието (159 mg, 21%). NMR: 2.62 (s, 3H), 6.98-07.04 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 9.72 (d, 1H), 9.84 (s, 1H).

Пример 2-12

Като се следва процедурата от пример 1 и се използват подходящи изходни материали, се получават следните съединения:

При- мер	Съединение	NMR	m/z [MH] ⁺
2	2-(4-Сулфамоиланилино)-4-(2-метилимидазо[1,2-а]-пирид-3-ил)пиримидин	2.64 (s, 3H), 7.05 (dd, 1H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.68 (d, 1H), 9.75 (d, 1H)	381
3 ¹	2-Анилино-4-(2-метилимидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	2.64 (s, 3H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.75 (d, 1H)	302
4	2-(4-Хлоранилино)-4-(2-метилимидазо[1,2 а]пирид 3-ил) пиримидин	2.75 (s, 3H), 6.82 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 8.47 (d, 1H), 9.53 (d, 1H)	336
5 ¹	2-(3-Хлоранилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил) пиримидин	7.02 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.82 (s, 1H)	322
6 ¹	2-(3,4-Дихлоранилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил) пиримидин	7.15 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)	
7	2-(4-Сулфамоиланилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил) пиримидин	7.20 (d, 3H), 7.55 (d, 12), 8.80 (d, 3H), 8.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 10.10 (d, 1H)	367
8 ¹	2-(3-Хлор-4-флуоранилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)	7.14 (dd, 1H), 7.32-7.55 (m, 3H), 7.60 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.10	340

	пиримидин	(dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.82 (s, 1H)	
9	2-(2-Хлоранилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил) пиримидин	7.08 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 9.81 (d, 1H), 9.94 (dd, 1H)	322
10	2-(2-Хлоро-4-метиланилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил) пиримидин	2.38 (s, 3H), 6.91 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.78 (d, 1H)	336
11 ¹	2-[4-(3,5-Диоксапиперидин-1-ил)сулфониланилино]-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил) пиримидин	4.87 (s, 2H), 5.20 (s, 4H), 7.16 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.64 (s, 1H)	439
12 ^{1,2}	2-[4-(2-Диетиламиноэтокси)-анилино]-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил) пиримидин	0.98 (t, 6H), 2.50-2.62 (m, 4H), 2.78-2.82 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.84 (dd, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)	403

¹ На мястото на натриев хидрид се използва натриев бис(триметилсилил)амид (1M разтвор в THF)

² Продуктът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с дихлорметан/метанол (100:0 с нарастване до 80:20), пулверизира се с етер и хексан и се обединява чрез филтрация

Пример 13

2-[4-(3-Диметиламино-2-хидроксипропокси)анилино]-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил) пиримидин

Смес на 4-(3-диметиламино-2-хидроксипропокси)анилин (497 mg, 1.76 mmol) (Метод 11) и цианамид (185 mg, 4.4 mmol) в NMP (1 ml) се нагрява при 160°C в продължение на 30 min. След това се добавя смес на 3-(3-диметиламинопроп-2-ен-1-оил)имидазо[1,2-а]пиридин

(Метод 5) (400 mg, 1.76 mmol) и натриев метоксид (183 mg, 3.5 mmol) в 1-бутанол (10 ml) и цялото количество се нагрява при кипене на обратен хладник в продължение на 3 h. Сместа се оставя да се охлади и остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с етилов ацетат/метанол (97:3 с нарастване на полярността до 90:10), като се получава съединението в заглавието (30 mg, 4%). NMR: 2.35 (s, 6H), 2.40-2.63 (m, 2H), 3.85-4.02 (m, 3H), 6.90 (d, 2H), 7.06 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.74 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.42 (s, 1H); m/z: 405 [M]⁺.

Примери 14-15

Като се следва процедурата в пример 13 и се използват подходящи изходни материали се получават следните съединения:

При- мер	Съединение	NMR	m/z [MH] ⁺
14 ¹	2-[4-(3-Диметиламино-2-хидроксипропокси)анилино]-4-(2-метилпиразоло[2,3-a]-пирид-3-ил)пиримидин	2.20 (s, 6H), 2.26-2.45 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.80-3.95 (m, 3H), 4.80 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.21 (s, 1H)	419

¹ Продуктът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с дихлорметан/хексан (1:1)

при нарастване на полярността до дихлорметан/метанол/триетиламин (96:4:0.5).

При- мер	Съединение	NMR	m/z [MH] ⁺
15 ²	2-[4-(3-Диметиламино-2-хидроксипропокси)анилино]-4-(2-метилимидазо[1,2-a]-пирид-3-ил)пиримидин	2.63 (s, 3H), 2.80 (я, 6H), 3.12-3.26 (m, 2H), 4.27 (br s, 1H), 5.93 (br s, 1H), 6.90-7.04 (m, 4H), 7.40 (t, 1H), 7.60 (dd, 2H), 8.45 (d, 1H), 11.1 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.73 (d, 1H)	419

² Продуктът се пречиства чрез хроматография, като се елюира с дихлорметан/метанол/триетиламин (96:4:0.5) и се прекристализира от ацетонитрил/метанол.

Примери 16-36

Съединенията от следващите примери се получават, пречистват и определят чрез дадения по-долу основен метод:

Към разтвор на анилин (1.65 mmol) в NMP (1.5 ml), под азот, се добавя натриев бис(триметилсилил)амид (2.05 ml, 1M разтвор на THF, 2.05 mmol). Сместа се разбърква 30 min при температура на околната среда и се добавя разтвор на 4-(имидазо[1,2-a]пирид-3-ил)-2-метилтиопири-

мидин (Метод 4) (200 mg, 0.83 mmol) в NMP (1 ml). Реакционната смес се нагрява 2.5 h при 150°C. Разтворителят и летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки последователно с етилов ацетат, етилов ацетат/метанол (97:3) и накрая с етилов ацетат/метанол (97:3). Продуктите на реакцията се определят чрез HPLC на колоната 4.6 mm x 10 cm тип Nichrom RPB 100A, елюирайки с вода/ацетонитрил/мравчена киселина (95:5:0.1 за 1.5 min, след което градиент през 10 min до 5:85:0.1) със скорост на изтичане 1.0 ml/min, отчитане при 254 nm (широчина на пропускане 10 nm).

При- мер	Съединение	HPLC задържане, време (минути)	M/s [MH] ⁺
16	2-Анилино-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	7.26	288
17	2-(2-Флуороанилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	7.26	306
18	2-(3-Броманилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	8.30	368
19	2-(3-Флуороанилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	7.70	306
20	2-(3-Метоксианилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	7.39	318
21	2-(3-Метилтиоанилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	7.98	334
22	2-(3-Ацетиланилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	7.13	330
23	2-(3-Етиланилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	8.11	316
24	2-(4-Флуороанилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	7.47	306
25	2-(4-Хлоранилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	8.15	322

26	2-(4-Метоксианилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	7.02	318
27	2-(4-Бензилоксианилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	8.65	394
28	2-[4-(Анилиносулфонил)анилино]-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	7.79	443
29	2-(4-Мезиланилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	6.84	366
30	2-(4-Метилтиоанилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	7.89	334
31	2-(4-Метилоанилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	7.65	302
32	2-(3-Сулфамойланилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	6.30	367
33	2-[4-(Пиримид-2-иламиносулфонил)анилино]-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	6.72	445
34	2-(4-Феноксианилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	8.86	380
35	2-(3-Метиланилино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	7.63	302
36	2-(Индан-5-иламино)-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	8.20	328

Пример 37

2-(3-Хлоранилино)-4-(2,5-диметилимидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин

Към разтвор на 3-хлоранилин (0.16 ml, 1.48 mmol) и натриев хидрид (60 mg, 1.48 mmol) в NMP (1 ml), под азот, се добавя 2-метилтио-4-(2,5-диметилимидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин (Метод 14) (200 mg, 0.83 mmol). Сместа се нагрява 4 h при 150°C, след което се оставя да се охлади. Получената реакционна смес се въвежда в колона тип Bond Elut, елюирайки с дихлорметан до отстраняване на NMP, а след това с дихлорметан/метанол/метиламин (75:20:5) до

елюиране на продукта. По-нататък този продукт се пречиства чрез хроматография, елюирайки с етилов ацетат/хексан (8:2) и след това с етилов ацетат до получаване на съединението в заглавието (22 mg, 9%). NMR: 2.27 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 7.01 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.83 (s, 1H); m/z: 350 [MH]⁺.

Пример 38

Като се следва процедурата от Пример 37 и се използват подходящи изходни материали, се получава съединението, дадено по-долу.

При- мер	Съединение	NMR	m/z [MH] ⁺
38	2-(3-Хлоранилино)-4-(2-метилпиразоло[2,3-а]пирид-3-ил)пиримидин	2.61 (s, 3H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.72 (d, 1H), 9.84 (s, 1H)	336

Пример 39

2-[4-(N-метилсулфамойл)анилино]-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин

Към смес на трис(добензиденацетон)дипаладий (0) (24 mg, 0.026 mmol), 2,2'-бис(дифенилфосфино-1,1'-бинафтил) (21 mg, 0.034 mmol), 2-хлоро-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин (Метод 20; 150 mg, 0.652 mmol) и 4-(N-метилсулфамойл)анилин (Метод 23; 135 mg, 0.725 mmol), под азот, се добавя толуол (4 ml). Колбата се обезвъздушава, пълни се с азот и се добавя натриев трибутоксид (140 mg, 1.46 mmol), след което отново се обезвъздушава и пълни с азот. Сместа се нагрява 3 h при 100°C и се оставя да се охлади. Сместа се разрежда с етилов

ацетат и се промива с вода. Органичната фаза се отделя, суши се и летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване. Остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с етилов ацетат/метанол (100:0 с нарастваща полярност до 97:3) до получаване на съединението в заглавието (15 mg, 60%). NMR: 2.42 (d, 3H), 7.25-7.10 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H); m/z 381 [MH]⁺.

Примери 40-44

Като се следва процедурата от Пример 39 и се използват подходящи изходни материали, се получава съединението, дадено по-долу.

При- мер	Съединение	NMR	m/z [MH] ⁺	Метод
40 ¹	2-{4-[N-(2-Метоксиетил)сулфамойл]анилино}-4-имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	2.90 (q, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.28-3.30 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.71-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	425	Метод 24
41 ²	2-{4-[N-Пропилсулфамойл]анилино}-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	0.80 (t, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.63 (s, 1H)	409	Метод 25
42	2-[4-(N-Циклопропилсулфамойл)анилино]-4-(имидазо[1,2-а]пирид-3-ил)пиримидин	0.00-0.05 (m, 2H), 0.09-0.12 (m, 2H), 1.70-1.75 (m, 1H), 6.79 (dd, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 4H), 7.60 (d, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.74 (s, 1H)	405 [M-H]	Метод 26

43	2-[4-(<i>N,N</i> -Диметил карбамоил)анилино]-4-(имидазо[1,2а]пирид-3-ил)пиримидин	2.98 (s, 6H), 7.10 (dd, 1H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.72-7.82 (m, 3H), 8.45 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.82 (s, 1H)	359	
44 ³	2-[4-(<i>N</i> -Метилкарбамоил)анилино]-4-(имидазо[1,2а]пирид-3-ил)пиримидин	2.78 (d, 3H), 7.15 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.75-7.82 (m, 5H), 8.24 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)	345	

¹ Продуктът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/етилов ацетат (70:30), при нарастваща полярност до (0:100).

² Продуктът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/етилов ацетат (50:50), при нарастваща полярност до етилов ацетат/метанол (95:5).

³ Продуктът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/етилов ацетат (80:20), при нарастваща полярност до етилов ацетат/метанол (90:10).

Пример 45

2-[4-[N-(3-Хидроксипропил)сулфамонил]анилино]-4-(имидазо[1,2а]пирид-3-ил)пиримидин

2-Анилино-4-(имидазо[1,2а]пирид-3-ил)пиримидин (Пример 16; 100 mg, 0.347 mmol) се разтваря в тионилов хлорид (4 ml) и сместа се охлажда до 5°C. Добавя се хлорсулфонова киселина (0.06 ml, 0.80 mmol) и сместа се разбър-

ква 30 min при 5°C, след което се оставя да се нагрее до температура на околната среда и се разбърква 60 min. След това сместа се кипи на обратен хладник 90 min. Летливите вещества се отделят чрез изпаряване и остатъкът се ацеотропира с толуол. Към остатъка се добавя 3-аминопропанол (3 ml) и сместа се разбърква 30 min при стайна температура. По-нататък сместа се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/етилов ацетат (50:50) при нарастваща полярност до етилов ацетат/метанол (85:15); 60 mg (41%). NMR: 1.45-1.56 (m, 2H), 2.79 (q, 2H), 3.35 (q, 2H), 4.39 (t, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 3H), 7.95 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H); m/z: 423 [M-H].

Примери 46-50

Като се следва процедурата от Пример 45 и се използват подходящи изходни материали, се получават съединенията, дадени по-долу.

При- мер	Съединение	NMR	m/z [MH] ⁺
46	2-{4-[N-(Циклопропилметил) сулфамойл]анилино}-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	0.00-0.04 (m, 2H), 0.25-0.32 (m, 2H), 0.70-0.78 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.28-7.42 (m, 3H), 7.68-7.75 (m, 3H), 7.87 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.60 (s, 1H)	421
47	2-{4-[N-(5-Хидроксипентил) сулфамойл]анилино}-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	1.18-1.40 (m, 8H), 2.70 (t, 2H), 4.25 (br s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.70-7.78 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	453
48	2-(4-{N-[2-(1-Метилпирролидин 2-ил)этил] сулфамойл}анилино)-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	1.18-1.25 (m, 8H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.70-2.85 (m, 4H), 7.15 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.63 (s, 1H)	476 [M-H]
49	2-{4-[N-(3-Диетиламинопропил) сулфамойл]анилино}-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	0.86 (t, 6H), 1.42 (q, 2H), 2.30 (q, 4H), 2.38-2.42 (m, 2H), 2.75 (q, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.42-7.55 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.65 (s, 1H)	480
50	2-{4-[N-(2-Изопропиламиноэтил) сулфамойл]анилино}-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	0.87 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 2.16-2.50 (m, 2H), 2.58 (q, 2H), 2.80 (t, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.65 (s, 1H)	452

¹ Продуктът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/етилов ацетат (70:30), при нарастваща полярност до (0:100).

² Продуктът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/етилов ацетат (50:50), при нарастваща полярност до етилов ацетат/метанол (95:5).

³ Продуктът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/етилов ацетат (80:20), при нарастваща полярност до етилов ацетат/метанол (90:10).

Пример 51

2-(4-N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]сулфамойл)анилино-4-(имидазо[1,2-a]пирид-3-ил)пиримидин

2-анилино-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил(пиримидин) (пример 16; 100 mg, 0.347 mmol) се разтварят в тионилов хлорид (3 ml) и сместа се охлажда до 5°C. Добавя се хлорсулфонова киселина (0.06 ml, 0.90 mmol) и сместа се раз-

бърква 30 min при 5°C, оставя се да се охлади до стайна температура и се разбърква още 60 min. След това сместа се кипи на обратен хладник в продължение на 90 min. Летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се ацеотропира с толуол. Към остатъка се добавят пиридин (3 ml) и 3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропиламин (3 ml) и сместа се разбърква 1 h при стайна температура. Сместа се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/етилов ацетат (50:50), при нарастване на полярността до етилов ацетат/метанол (80:20); 60 mg (36%). NMR: 1.51-1.60 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.13 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H); m/z: 492 [MH]⁺.

Примери 52-70

Като се следва процедурата от пример 45 и се използват подходящи изходни материали, се получават съединенията, дадени по-долу.

При- мер	Съединение	NMR	m/z [MH] ⁺
52	2-{4-[N-(3-Метоксипропил)сулфамойл]анилино}-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	1.55-1.62 (m, 2H), 2.75-2.81 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.23-3.28 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.96 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	439
53	2-{4-[N-(3-Изопропиламинопропил)сулфамойл]анилино}-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	1.48 (t, 2H), 1.88 (d, 6H), 2.42 (t, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.79 (t, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	466
54	2 {4 [N (3 Имидазол-1 илпропил)сулфамойл]анилино}-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	1.80 (m, 2H), 2.70 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.48-7.52 (m, 4H), 7.70 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	473 [M-H] ⁻
55 ¹	2 {4 [N (3 Диметиламинопропил)сулфамойл]анилино}-4-	1.48 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.12 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.72	452

	(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	(d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	
56	2-{4-[N-(3-Морфолинопропил)сулфамойл]анилино}-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	1.52 (t, 2H), 2.18-2.22 (m, 6H), 2.78 (t, 2H), 3.43-3.48 (m, 4H), 7.15 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	494
57 ¹	2-{4-[N-(3-Аминопропил)сулфамойл]анилино}-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	1.38-1.45 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	424
58 ¹	2-{4-[N-(2-Хидроксиэтил)амино)етил]сулфамойл]анилино}-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	2.75 (t, 2H), 2.86-2.90 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.42-7.55 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 3H), 8.00 (d, 2H), 8.52 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	454
59 ²	2-{4-[N-(2-Имидазол-4-илэтил)сулфамойл]анилино}-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	3.10 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 10.1 (s, 1H)	
60 ¹	2-{4-[N-(3-Метиламинопропил)сулфамойл]анилино}-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	1.70-1.78 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H), 8.02 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.63 (s, 1H)	436 [M-H] ⁻
61 ¹	2-{4-[N-(2-Пиперазин-1-	2.30 (t, 2H), 2.40-2.43 (m, 4H), 2.59	

	илетил)сулфамоил] анилино}-4-(имидазо[1,2а] пирид-3-ил)пиримидин	(t, 2H), 2.83-2.90 (m, 4H), 7.18 (dd, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	
62 ¹	2-(4-{N[3-(4- Метилпиперазин-1- ил)пропил] сулфамоил} анилино)-4-(имидазо[1,2а] пирид-3-ил)пиримидин	1.49 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 8H), 2.78 (q, 2H), 3.25-3.29 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	507
63 ¹	2-(4-{N[2-(2- Диетиламиноэтиламино) этил] сулфамоил} анилино)- 4-(имидазо[1,2а] пирид-3- ил)пиримидин	0.93 (t, 6H), 2.40-2.58 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.20-3.40 (m, 4H), 7.10 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	509
64 ¹	2-{4-[N-(2,3- Дихидроксипропил) сулфамоил]анилино}-4- (имидазо[1,2а] пирид-3- ил)пиримидин	2.66 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.70 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	441
65	2-{4-[N-(2-Диметиламино- этил) сулфамоил]анилино}-4- (имидазо[1,2а] пирид-3- ил)пиримидин	2.08 (s, 6H), 2.24 (t, 2H), 2.82 (t, 2H) 7.1 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	438
66	2-{4-[N-(2-Морфолиноэтил) сулфамоил]анилино}-4- (имидазо[1,2а] пирид-3- ил)пиримидин	2.34-2.45 (m, 6H), 2.87-2.95 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 4H), 7.09 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.74- 7.80 (m, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d,	478 [M-H] ⁻

		(1H), 8.62 (s, 1H)	
67	2-{4-[N-(2-Пиролидин-1-илетил) сулфамоил] анилино}-4-(имидазо[1,2a] пирид-3-ил)пиримидин	1.64-1.74 (m, 4H), 2.52-2.64 (m, 6H), 2.87-2.92 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	464
68	2-{4-[N-(2-Метиламиноетил) сулфамоил] анилино}-4-(имидазо[1,2a] пирид-3-ил)пиримидин	2.61-2.64 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.68-7.78 (m, 4H), 7.95 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.51 (d, 2H), 8.64 (s, 1H)	424
69	2-{4-[N-(2-Пиреридин-1-илетил) сулфамоил] анилино}-4-(имидазо[1,2a] пирид-3-ил)пиримидин	1.28-1.40 (m, 2H), 1.40-1.58 (m, 4H), 2.20-2.50 (m, 4H), 2.84-2.92 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.48-7.53 (d, 2H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	478
70	2-{4-[N-(2-Диетиламиноетил) сулфамоил] анилино}-4-(имидазо[1,2a] пирид-3-ил)пиримидин	0.86 (t, 6H), 2.32-2.42 (m, 6H), 2.79 (t, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	466

¹ Продуктът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с етилов ацетат/метанол (100:0), при нарастваща полярност до (70:30).

² Продуктът се изолира без хроматография, чрез пулверизация на реакционната смес с дихлорметан и метанол.

Пример 71

2-[4-[N-(3-имидазол-1-илпропил)карбамоил]анилино]-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиролидин

Към 2-амино-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиролидин (Метод 22; 200 mg, 0.95 mmol), 1-[3-(4-бромбензоиламино)пропил]имидазол (Метод 27; 350 mg, 1.14 mmol), трис(добензил-иденацетон)дипаладий(0) (43 mg, 0.047 mmol) и 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (28 mg, 0.046 mmol), под азот, се добавя толуол (10 ml).

Добавя се три-бутоксид (210 mg, 0.0023 mmol), реакционната смес се промива основно с азот, след което се нагрява 24 h при 100°C. Летливите вещества се отделят чрез изпаряване и остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/етилов ацетат (50:50) при нарастваща полярност до етилов ацетат/метанол (95:5), като се получават 99 mg от съединението в заглавието (24%). NMR: 1.90-2.00 (m, 2H), 3.22 (q, 2H), 4.02 (t, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.42-7.55 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.83 (s, 4H), 8.38 (t, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.92 (s, 1H); m/z: 439 [MH]⁺.

Примери 72-74

Като се следва процедурата от пример 71 и се използват подходящи изходни материали, се получават съединенията, дадени по-долу.

При- мер	Съединение	NMR	m/z [MH] ⁺	Ме- тод
72 ¹	2-(4-{N-[3-(2-Оксопирролидин-1-ил)пропил]карбамоил}анилино)-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	1.70 (quiN, 2H), 1.90 (quiN, 2H), 2.21 (t, 2H), 3.18-3.24 (m, 4H), 3.30-3.38 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.82 (s, 4H), 8.27 (t, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)	456	Метод 28
73 ²	2-{3-Хлоро-4-[N-(2-метоксиетил)сулфамойл]анилино}-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	3.00 (q, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.64 (s, 1H)	459	
74 ³	2-{3-Хлоро-4-[N-пропилсулфамойл]анилино}-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	0.80 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 2.79 (q, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.78 (dd, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.10 (d, 1H), 10.26 (s, 1H)	443	

¹ Реакционната смес се нагрява 48 h при 100°C и се пречиства чрез хроматография, елюирайки с дихлорметан/метанол (90:10);

² Изхожда се от 2,4-дихлоро-1-(2-метоксиетилсулфамойл)бензол (Метод 29);

³ Изхожда се от 2,4-дихлоро-1-(2-пропилсулфамойл)бензол (Метод 30).

Пример 75

2-(3-Метил-4-сулфамойланилино)-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил) пиримидин

2-(3-Метиланилино)-4-(имидазо[1,2a]пи-

рид-3-ил)пиримидин (Пример 35; 80 mg, 0.266 mmol) се обработва по начина, описан в Пример 45, но с 2M етанол в амоняк, до получаване на съединението в заглавието (6 mg, 17%). NMR: 2.60 (s, 3H), 6.95-7.20 (m, 4H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 4H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.87 (s, 1H); m/z: 381 [MH]⁺.

Примери 76-78

Като се следва процедурата от пример 75 и се използват подходящи изходни материали, се получават съединенията, дадени по-долу.

При- мер	Съединение	NMR	m/z [MH] ⁺
76	2-{3-Метил-4-[N-(2-	2.55 (s, 3H), 2.91 (q, 2H), 3.11 (s,	439

65566 B1

	метоксиетил)сулфамоил] анилино}-4-(имидазо[1,2а] пирид-3-ил)пиримидин	3H), 3.22 (t, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.44- 7.55 (m, 3H), 7.74-7.80 (m, 4H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)	
77	2-{3-Метил-4-[N-(3-морфоли- нопропил)сулфамоил] анилино}-4-(имидазо[1,2а] пирид-3-ил)пиримидин	1.49 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 4H), 3.24- 3.32 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.42-3.48 (m, 4H), 7.12 (dd, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 4H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	508
78	2-{3-Метил-4-[N-(2-морфоли- ноетил)сулфамоил] анилино}-4-(имидазо[1,2а] пирид-3-ил)пиримидин	2.18-2.21 (m, 4H), 2.30-3.38 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 3.42-3.48 (m, 4H), 7.12 (dd, 1H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.75-7.80 (m, 4H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)	494

Пример 79

5-Бромо-2-(4-сулфамоиланилино)-4-
(имидазо[1,2а]пирид-3-ил)пиримидин

2-Анилино-5-бромо-4-(имидазо[1,2а]пи-
рид-3-ил)пиримидин (Пример 97; 73 mg, 0.2
mmol) се обработва по начина, описан в Пример
45, но с 2М етанол в амоняк, до получаване на
съединението в заглавието (18 mg, 21%). NMR:

7.12 (dd, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.53 (dd, 2H), 7.72
(d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.78 (s, 1H),
9.62 (s, 1H); m/z: 445 [MH]⁺.

Примери 80-82

Като се следва процедурата от Пример 79
и се използват подходящи изходни материали,
се получават съединенията, дадени по-долу.

При- мер	Съединение	NMR	m/z [MH] ⁺
80	5-Бромо-2-{4-[N-(2- метоксиетил)сулфамоил] анилино}-4-(имидазо[1,2а] пирид-3-ил)пиримидин	2.90 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.28 (q, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.60 (d, 1H)	503
81	5-Бромо-2-{4-[N-(2- диметиламиноетил) сулфамоил] анилино}-4- (имидазо[1,2а] пирид-3- ил)пиримидин	2.06 (s, 6H), 2.25 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.65 (d, 1H), 10.28 (s, 1H)	516
82 ¹	5-Бромо-2-{4-[N-(3- диметиламинопропил) сулфамоил] анилино}-4- (имидазо[1,2а] пирид-3- ил)пиримидин	1.70-1.80 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.62 (d, 6H), 2.79 (q, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.59 (dd, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.64 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)	530

¹ Продуктът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/етилов ацетат (50:50), при нарастваща полярност до етилов ацетат/метанол (70:30)

Пример 83

2-[4-[N-(2-Метоксиетил)сулфамоил]анилино]-4-(5-бромоимидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин

2-Анилино-4-(5-бромоимидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин (Пример 98; 70 mg, 0.2 mmol) се обработва с 2-метоксиетиламин в условията, описани в Пример 51, до получаване на съединението в заглавието (23 mg, 25%). NMR: 2.90 (q, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.26-3.29 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.74-7.78 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.62 (s, 1H); m/z: 503 [MH]⁺.

Пример 84

2-[4-[N-(2-Метоксиетил)сулфамоил]анилино]-4-(5-фенилтиоимидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин

Към тиофенол (0.102 ml, 1.0 mmol) в NMP

(4 ml) се прибавя натриев хидрид (80 mg, 60% суспензия в минерално масло, 2.0 mmol) и сместа се разбърква 30 min. Добавя се 2-[4-[N-(2-метоксиетил)сулфамоил]анилино]-4-(5-бромоимидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин (Пример 03; 100 mg, 0.19 mmol) в NMP (1 ml) и сместа се нагрява 18 h при 150°C. Сместа се оставя да се охлади, разрежда се с вода и се екстрахира с етилов ацетат. Екстрактите се промиват с вода, сушат се и летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване. Остатъкът се пулверизира с етер и се улавя чрез филтруване до получаване на съединението в заглавието (20 mg, 20%). NMR: 2.85 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.24 (q, 2H), 7.10-7.30 (m, 5H), 7.38 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.92 (d, 2,4), 8.54 (d, 1H), 8.66 (s, 1H); m/z 533 [MH]⁺.

Примери 85-88

Като се следва процедурата от Пример 84

20 и се използват подходящи изходни материали, се получават съединенията, дадени по-долу.

Пример	Съединение	NMR	m/z [MH] ⁺
85 ¹	2-[4-[N-(2-Метоксиетил)сулфамоил]анилино]-4-(5-етилтиоимидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин	1.18 (t, 3H), 2.84-2.95 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 3.26-3.30 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.71-7.79 (m, 4H), 7.90 (d, 2H), 8.50-8.55 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)	485
86 ¹	2-[4-[N-(2-Метоксиетил)сулфамоил]анилино]-4-[5-(2-хидроксиетилтио)имидазо[1,2a]пирид-3-ил]пиримидин	2.90 (t, 3H), 3.05 (t, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 3.60 (q, 2H), 5.00 (t, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.70-7.79 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)	501
87 ²	2-[4-[N-(2-Метоксиетил)сулфамоил]анилино]-4-[5-(тиен-2-илтио)имидазо[1,2a]пирид-3-ил]пиримидин	2.90 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.24 (q, 2H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.70-7.80 (m, 4H), 7.94 (d, 2H), 8.52 (d, 1H), 8.63 (s, 1H)	539
88 ³	2-[4-[N-(2-Метоксиетил)сулфамоил]анилино]-4-[5-(2-диметиламиноетилтио)имидазо[1,2a]пирид-3-ил]пиримидин	2.15 (s, 6H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.90 (q, 2H), 3.09 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.28-3.32 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.51 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 10.11 (s, 1H)	528

¹ Продуктът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с етилов ацетат/метанол (100:0), при нарастваща полярност до (95:5).

² Продуктът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с етилов ацетат.

³ Продуктът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с етилов ацетат/метанол (100:0), при нарастваща полярност до (70:30)

Пример 89

2-4-[N'-(2-Метоксиетил)сулфамойл]анилино-4-(5-цианоимидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин

Смес на 2-4-[N-(2-Метоксиетил)сулфамойл]анилино-4-(5-бромоимидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин (Пример 83; 87 mg, 0.17 mmol), тетраетиламониев цианид (27 mg, 0.17 mmol), дифенилфосфинофероцен (23 mg, 0.03 mmol), меден(I) цианид (62 mg, 0.7 mmol) и трис(дибензиденацетон)дипалатидий(0) (7 mg, 0.003 mmol) в безводен диоксан (6 ml) се промива основно с азот и се кипи на обратен хладник в продължение на 48 h. Летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/етилов ацетат (50:50) при нарастваща полярност до (0:100), като се получава съединението в заглавието в количество 16 mg (21%). NMR: 2.90 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.90-7.98 (m, 3H), 8.59 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 10.53 (s, 1H); m/z: 447 [M-H].

Пример 90

2-4-[N-(3-Диметиламинопропил)сулфамойл]анилино-4-(5-бромоимидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин

2-Анилино-4-(5-бромоимидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин (Пример 98; 200 mg, 0.52 mmol) се обработва по начина, описан в Пример 45, но с 3-диметиламинопропиламин до получаване на съединението в заглавието (92 mg, 34%). NMR: 1.48-1.58 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.71-7.78 (m, 3H), 7.90 (d, 2H), 8.55 (d, 1H), 8.64 (s, 1H); m/z: 530 [MH]⁺.

Пример 91

5-(2-Хидроксиетилтио)-2-4-[N-(2-метоксиетил)сулфамойл]анилино-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин

Към 2-Меркаптоетанол (0.139 ml, 2.0 mmol)

в NMP (4 ml) се прибавя натриев хидрид (158 mg, 60% суспензия в минерално масло, 4.0 mmol) и сместа се разбърква 30 min. Добавя се 5-бромо-2-4-[N-(2-метоксиетил)сулфамойл]анилино-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин (Пример 80; 100 mg, 0.19 mmol) в NMP (1 ml) и сместа се нагрява 3 h при 120°C. Сместа се оставя да се охлади, разрежда се с вода, неутрализира се с 2M солна киселина и се екстрахира с етилов ацетат. Екстрактите се промиват с вода и солена луга, сушат се и летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване. Остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/етилов ацетат (50:50) при нарастваща полярност до етилов ацетат/метанол (95:5), като се получава съединението в заглавието (39 mg, 20%). NMR: 2.85-2.98 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.24-3.30 (m, 2H), 3.51 (q, 2H), 4.82 (t, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.72 (d, 1H), 10.18 (s, 1H); m/z: 501 [MH]⁺.

Пример 92

2-(4-N-[3-(три-Бутоксикарбониламино)пропил]сулфамойл]анилино-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин

2-Анилино-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин (Пример 16; 290 mg, 1.00 mmol) се разтваря в тионилов хлорид (6 ml) и сместа се охлажда до 0°C. Бавно се добавя хлорсулфонова киселина (0.266 ml, 4.0 mmol) и сместа се разбърква при 0°C в продължение на 30 min, оставя се да се загрее до температура на околната среда, разбърква се 2 h, след което се кипи 1 h на обратен хладник. Летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване. Остатъкът се разтваря в безводен пиридин (5 ml) и полученият разтвор се прибавя бавно към разтвор на 3-(терт-бутоксикарбониламино)пропиламин (0.209 ml, 1.2 mmol) и диетилметиламин (1.21 ml, 10 mmol) в пиридин (10 ml) и се охлажда до 0°C под азот. Сместа се разбърква 1 h при 0°C, след което още 2 h при стайна температура. Летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се ацетотропира с вода. Остатъкът се пулверизира с вода, улавя се чрез филтрация и се пречиства чрез хроматография, елюирайки с дихлорметан/метанол (95:5) при нарастваща полярност до (90:10), като се получава съединението в заглавието (207 mg, 40%). NMR: 1.30 (s, 9H), 1.50 (quin, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 7.38 (m,

2H), 7.58 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.80 (s, 1H); m/z: 524 [MH]⁺.

Пример 93

2-(4-N-[3-(Бензилоксикарбониламино)пропил]сулфамойл\анилино)-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин

Смес на 2-анилино-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин (Пример 16; 290 mg, 1.0 mmol) и 3-(бензилоксикарбониламино)пропиламин (0.294 ml, 1.2 mmol) се обработва по начина, описан в Пример 92, до получаване на съединението в заглавието (212 mg, 38%). NMR: 1.50 (quin, 2H), 2.70 (q, 2H), 2.98 (dd, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.12-7.15 (m, 4H), 7.18 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 0.60 (s, 1H); m/z: 558 [MH]⁺.

Пример 94

2-[4-(2-Диетиламиноетокси)сулфамойл]анилино-4-(6-фенилимидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин

Към разтвор на 4-(2-диетиламиноетокси)фенилгуанидин (Метод 42; 60 mg, 0.19 mmol) и натриев метоксид (11 mg, 0.21 mmol) в n-бутанол (1.5 ml) се прибавя 3-(3-диметиламинопроп-2-ен-1-ойл)-6-фенилимидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин (Метод 38; 50 mg, 0.17 mmol) и сместа се нагрива 15 h при 115°C. Летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/етилов ацетат (50:50) при нарастваща полярност до етилов ацетат/метанол (80:20), като се получава съединението в заглавието (5 mg, 6%). NMR: 1.07 (t, 6H), 2.64 (q, 2H), 2.92 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.37-7.60 (m, 4H), 7.70 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.80 (d, 1H); m/z: 479 [MH]⁺.

Пример 95

4-(6-Метокси-2-метилимидазо[1,2a]пирид-3-ил)-2-(4-сулфамойланилино)пиримидин

Към разтвор на 4-сулфамойлфенилгуанидин (Метод 41; 1.5 g, 7 mmol) и натриев метоксид (758 mg, 14 mmol) в n-бутанол (4 ml) се прибавя 3-(3-диметиламинопроп-2-ен-1-ойл)-2-метил-6-метоксиимидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин (Метод 39; 862 mg, 3.51 mmol) и сместа се кипи 24 h на обратен хладник. Сместа се оставя да се охлади и получената утайка се отделя чрез филтруване и се пречиства чрез хромато-

графия, елюирайки с хексан/етилов ацетат (50:50) при нарастваща полярност до етилов ацетат/метанол (90:10), като се получава съединението в заглавието. NMR: 2.60 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.70 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.52 (d, 1H), 9.68 (d, 1H), 9.97 (s, 1H); m/z: 411 [MH]⁺.

Пример 96

2-(3-Хлоранилино)-4-пиразоло[2,3a]пирид-3-ил)пиримидин

Към смес на 3-(3-диметиламинопроп-2-ен-1-ойл)-2-метилпиразоло[2,3a]пиримидин (Метод 18; 180 mg, 0.84 mmol), 3-флуорофенилгуанидин (142 mg, 0.84 mmol) и натриев хидроксид (67 mg, 60% дисперсия в минерално масло, 1.67 mmol) се прибавя безводен n-бутанол (6 ml) и сместа се нагрива под азот 7 h при 125°C. Летливите вещества се отделят чрез изпаряване и остатъкът се усвоява от смес от етер и дестилирана вода. Твърдата утайка се отделя чрез филтруване, промива се с етер и дестилирана вода и се суши, като се получава съединението в заглавието (78 mg, 29%). NMR: 7.00 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.82 (d, 2H), 9.68 (s, 1H); m/z: 322 [MH]⁺.

Пример 97

2-Анилино-5-бромо-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин

Смес на 2-амино-5-бромо-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин (Метод 31; 200 mg, 0.67 mmol) и бромбензол (0.08 ml, 0.76 mmol) се обработва по начина, описан в Пример 71 и продуктът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/етилов ацетат (50:50) при нарастваща полярност до (0:100) като се получава съединението в заглавието. NMR: 6.98-7.10 (m, 2H), 7.30 (dd, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 9.01 (d, 1H), 9.82 (s, 1H).

Пример 98

2-Анилино-4-(5-бромоимидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин

Смес на 2-амино-4-(5-бромоимидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин (Метод 35; 1.0 g, 3.4 mmol) и бромбензол (4.36 ml, 4.1 mmol) се обработва по начина, описан в Пример 71 и продуктът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с етилов ацетат/метанол (98:2) при нарастваща полярност до (90:10) като се получава

съединението в заглавието (70 mg). NMR: 7.00 (dd, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.59 (d, 1H), 7.65-7.75 (m, 3H), 8.42 (d, 1H), 9.70 (s, 1H); m/z: 364 [M-H]⁻.

Получаване на изходните материали

Изходните материали за дадените по-горе примери са или търговски подходящи или лесно се получават по стандартни методи от известни материали. За пример, дадените по-долу взаимодействия илюстрират, без да служат за ограничение, възможностите за получаване на някои от изходните материали, използващи се в горните реакции.

Метод 1

4-(2-Метилимидазо[1,2a]пирид-3-ил)-2-метилтиопиримидин

Смес на 3-(3-диметиламинопроп-2-ен-1-оил)-2-метилимидазо[1,2a]пиримидин (Метод 2; 20 g, 87 mmol), тиокарбамид (6.52 g, 86 mmol) и натриев метоксид (1.19 g, 22 mmol) в бутанол (220 ml) се нагрява под азот 2 h при 85°C. Добавя се метилов йодид (2 ml, 32 mmol) и сместа се нагрява 1 h при 85°C. Добавя се метанол и летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване. Остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с етилов ацетат/метанол (100:0 при нарастваща полярност до 97:3) като се получава съединението в заглавието (16 g, 71%). NMR: 2.59 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 7.10 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.54 (d, 1H); m/z: 257 [MH]⁺.

Метод 2

3-(3-Диметиламинопроп-2-ен-1-оил)-2-метилимидазо[1,2a]пиридин

Смес на 3-ацетил-2-метилимидазо[1,2a]пиридин (Метод 3; 40 g, 0.23 mol) и DMFDMA (200 ml) се кипи на обратен хладник под азот в продължение на 4 дни. Летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване, остатъкът се пулверизира със загрят етер и твърдият продукт се улавя чрез филтруване до получаване на съединението в заглавието. (21 g, 40%). NMR: 2.64 (s, 3H), 3.29 (s, 6H), 5.50 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 9.55 (d, 1H); m/z: 230 [M+H]⁺.

Метод 3

3-Ацетил-2-метилимидазо[1,2a]пиридин

Смес на 3-аминопиридин (60 g, 0.64 mol) и 3-хлоро-2,4-пентандион (101.4 g, 0.75 mol) в етер (450 ml) и THF (750 ml) се кипи на обратен

хладник в продължение на 12 h, след което се оставя 18 h при температура на околната среда. Разтворителят се отстранява чрез изпаряване, остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с дихлорметан/хексан (1:1) при нарастваща полярност до дихлорметан/метанол (98:2). Пречистеният продукт се пулверизира с хексан до получаване на съединението в заглавието. (46.2 g, 40%). NMR: 2.55 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 9.58 (d, 1H); m/z: 175 [MH]⁺.

Метод 4

4-(Имидазо[1,2a]пирид-3-ил)-2-метилтиопиримидин

Смес на 3-(3-диметиламинопроп-2-ен-1-оил)имидазо[1,2a]пиридин (Метод 5; 0.90 g, 4.2 mmol), тиокарбамид (0.32 g, 4.2 mmol) и натриев метоксид (0.34 g, 6.3 mmol) се нагрява 2 h при 35°C в n-бутанол (10 ml). Сместа се оставя да се охлади до 30°C, добавя се на капки при разбъркване метилов йодид (0.6 ml, 9.6 mmol) и разбъркването продължава по-нататък още 3 h. Летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с етилов ацетат/метанол (100:0 при нарастваща полярност до 97:3) като се получава съединението в заглавното (0.94 g, 93%). NMR: 2.61 (s, 3H), 7.22 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.66 (s, 1,4), 9.83 (d, 1H); m/z: 243 [MH]⁺.

Метод 5

3-(3-Диметиламинопроп-2-ен-1-оил)имидазо[1,2a]пиридин

Смес на суров 3-ацетилимидазо[1,2a]пиридин (Метод 6; 3.3 g, 19.1 mmol) и DMFDMA (40 ml) се кипи на обратен хладник в продължение на 60 h. Сместа се оставя да се охлади, летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се пулверизира със загрят етер. Твърдият продукт се улавя чрез филтруване до получаване на съединението в заглавието. (2.29 g, 52%). NMR: 2.90 (br s, 3H), 3.10 (br s, 3H), 5.81 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.72 (d, 1H); m/z: 216 [MH]⁺.

Метод 6

3-Ацетилимидазо[1,2a]пиридин

Към разтвор на имидазо[1,2a]пиридин (8.9 g, 75.7 mmol) в дихлорметан (150 ml), охладен

до 5°C, се добавя на малки порции алуминиев хлорид (20.4 g, 153.2 mmol). Сместа се оставя да се нагрее до стайна температура и се разбърква 1 h, след което се кипи на обратен хладник. Добавя се бавно оцетен анхидрид (5.1 ml, 53.9 mmol) за около 30 min и сместа се кипи на обратен хладник допълнително 90 min. Сместа се оставя да се охлади, разтворителят се отстранява чрез изпаряване и към остатъка се добавя лед/вода. Водната смес се алкализира с 2M воден разтвор на натриев хидроксид и се екстрахира с етилов ацетат. Събраните екстракти се сушат и летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване до получаване на кафяво масло. Това масло показва съдържание на около 35% от съединението в заглавието, останалата част е имидазо[1,2a]пиридин. Тази смес се използва по-нататък без пречистване. NMR: 2.57 (s, 3H), 7.22 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.52 (d, 1H).

Метод 7

4-(3,5-Диоксапиперидин-1-ил)сулфониланилин

Смес на 1-(3,5-диоксапиперидин-1-ил)-сулфонил-4-нитробензол (Метод 8) (500 mg, 1.82 mmol) и 10% паладиев катализатор върху активен въглен (150 mg) в етанол (25 ml) и етилов ацетат (25 ml) се разбърква 3 h в атмосфера на водород. Катализаторът се отделя чрез филтруване през инфузорна пръст и филтърът се промива с етанол и етилов ацетат. Летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се обработва с етер и хексан до получаване на съединението в заглавието (395 mg, 88%). NMR: 4.90 (s, 2H), 5.10 (s, 4H), 6.02 (s, 2H), 6.58 (d, 2H), 7.50 (d, 2H).

Метод 8

1-(3,5-Диоксапиперидин-1-ил)сулфонил-4-нитробензол

Към разтвор на 1,3,5-триоксан (1.96 g, 20 mmol) в оцетна киселина (5 ml) се прибавя 4-нитробензолсулфонамид (2.02 g, 10 mmol). Сместа се разбърква 5 min и бавно се добавя метансулфонов киселина (10 ml). След това сместа се разбърква 20 min при 35°C, охлажда се до 0°C, разрежда се с вода и се екстрахира с етилов ацетат. Събраните екстракти се промиват двукратно с вода и трикратно с 5% воден разтвор на натриев бикарбонат, след което се суши и летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване. Остатъкът

се подлага на рекристализация от етанол до получаване на съединението в заглавието (955 mg, 35%). NMR: 4.87 (s, 2H), 5.30 (s, 4H), 8.20 (d, 2H), 8.42 (d, 2H).

Метод 9

4-(2-Диетиламиноетокси)анилин

Смес на 4-(2-диетиламиноетокси)-1-нитробензол (Метод 10) (1.0 g, 4.2 mmol) и паладиев катализатор върху активен въглен (200 mg) в етанол (30 ml) се разбърква 3 h в атмосфера на водород. Катализаторът се отделя чрез филтруване през инфузорна пръст и филтърът се промива с метанол. Летливите вещества се отстраняват от филтратата чрез изпаряване до добиване на съединението в заглавието (400 mg, 46%) във вид на масло. M/z: 209 [MH]⁺.

Метод 10

4-(2-Диетиламиноетокси)-1-нитробензол

Към смес на натриев 4-нитрофеноксид (10.5 g, 65 mmol), 2-(диетиламино)етилхлориден хидрохлорид (8.6 g, 50 mmol) и калиев карбонат (10.4 g, 75 mmol) се добавя вода (8 ml) и ксилол (35 ml), след което получената смес се кипи 2 h на обратен хладник. Прикрепва се апаратура на Dean-Stark и се отстранява водата. Органичният разтвор се оставя да се охлади до стайна температура и престоива 18 h. Разтворът се декантира от твърдата утайка, летливите вещества се отделят от декантирания разтвор чрез изпаряване до добив на съединението в заглавието (8.0 g, 52%) като масло. NMR: 0.90 (t, 6H), 2.50 (q, 2H), 2.89 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 7.15 (d, 2H), 8.18 (d, 2H); m/z: 239 [MH]⁺.

Метод 11

4-[3-(N,N-Диметил)амино-2-хидроксипропокси]анилин

3-N,N-Диметиламино-2-хидроксипропан (Метод 12) (3.75 g) се разтваря в етанол (40 ml). Добавя се в атмосфера на азот, 10% паладий върху активен въглен (0.4 g). Азотната атмосфера се сменя с водородна и реакционната смес се разбърква през нощта. Катализаторът се отстранява чрез филтруване през инфузорна пръст и филтратът се изпарява до сухо. Остатъкът се разтваря в диетилов етер, съдържащ малко количество изопропанол и се добавя разтвор на хлороводород (1M в етер, 16 ml). Етерът се изпарява и твърдият остатък се суспендира в изопропанол. Тази смес се нагрява над парна баня за няколко минути, след което се

оставя да се охлади до температура на околната среда. Получената прахообразна утайка се отделя чрез филтрация, промива се с изопропанол и етер и се суши (3.04 g, 72.4%). NMR: 2.80 (s, 6H), 3.15 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.93 (br s, 1H), 6.88 (m, 4H); m/z: 211 [MH]⁺; EA C₁₁H₁₈N₂O₂ · 1.6 HCl изисква C, 49.2; H, 7.4; N, 10.4; Cl, 21.7%; установява се: C, 49.2; H, 7.2; N, 10.1; Cl, 19.1%.

Метод 12

3-N,N-Диметиламино-2-хидрокси-1-(4-нитрофенокси)пропан

1-(4-Нитрофенокси)-2,3-епоксипропан (Метод 13) (4.3 g) се разтваря в метанол (30 ml) и DMF (10 ml). Добавя се диметиламин (2M разтвор в метанол, 17 ml) и сместа се разбърква при стайна температура през нощта. Реакционната смес се изпарява до сухо и остатъкът се разтваря в наситен разтвор на натриев бикарбонат и етилов ацетат. Пластът етилов ацетат се отделя и промива двукратно с наситен солен разтвор, суши се над безводен натриев сулфат, филтрува се и се изпарява до получаване на масло, което бавно кристализира под висок вакуум (4.79 g, 89.9 %). NMR (CDCl₃): 2.33 (s, 6H), 2.98 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 4.00 (m, 3H), 7.00 (d, 2H), 8.20 (d, 2H); m/z: 241 [MH]⁺.

Метод 13

1-(4-Нитрофенокси)-2,3-епоксипропан

1-(4-Нитрофенокси)-2,3-епоксипропан се получава по метод, аналогичен на описания от Zhen-Zhong Lui и сътр. в Synthetic Communications (1994), 24, 833-838.

4-Нитрофенол (4.0 g), безводен калиев карбонат (8.0 g) и тетрабутиламониов бромид (0.4 g) се смесват с епибромхидрин (10 ml). Реакционната смес се нагрява при 100°C за 1 h. След охлаждане до стайна температура, реакционната смес се разрежда с етилов ацетат и се филтрува. Филтратът се изпарява до сухо и остатъкът се подлага на двойна дестилация с толуол. Полученото масло се пречиства чрез колонна хроматография и се елюира с етанол (1.0%): дихлорметан и след изпаряване се добива масло, което кристализира. (4.36 g, 77.7%). NMR (CDCl₃): 2.78 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 7.00 (d, 2H), 8.20 (d, 2H); m/z: 196 [MH]⁺.

Метод 14

2-Метилтио-4-(2,5-диметилимидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин

Смес на 3-(3-диметиламинопроп-2-ен-1-оил)-2,5-диметилимидазо[1,2a]пиридин (Метод 15) (3.50 g, 14.4 mmol), тиокарбамид (1.09 g, 14.4 mmol) и натриев метоксид (1.01 g, 18.7 mmol) се нагрява 2 h при 85°C в I-бутанол (50 ml). Сместа се оставя да се охлади до 30°C, добавя се на капки при разбъркване метилов йодид (18 ml, 28.8 mmol) и разбъркването продължава по-нататък още 3 h. Летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с етилов ацетат/метанол (100:0 при нарастваща полярност до 97:3) като се получава съединението в заглавието (2.37 g, 61%). NMR: 2.41 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.39 (s, 1H); m/z: 271 [MH]⁺.

Метод 15

3-(3-Диметиламинопроп-2-ен-1-оил)-2,5-диметилимидазо[1,2a]пиридин

Разтвор на 3-ацетил-2,5-диметилимидазо[1,2a]пиридин (Метод 16) (3.60 g, 19.1 mmol) в DMFDMA (20 ml) се кипи 60 h на обратен хладник. Сместа се оставя да се охлади и разтворителят се отстранява чрез изпаряване. Остатъкът се обработва с горещ етер, твърдото вещество се улавя чрез филтруване, след което се суши и се получава съединението в заглавието (3.61 g, 84%). NMR: 2.30 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.90 (br s, 3H), 3.10 (br s, 3H), 5.48 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 9.39 (dd, 1H).

Метод 16

3-Ацетил-2,5-диметилимидазо[1,2a]пиридин

Към суспензия на 2-амино-4-метилпиридин (5.00 g, 46.3 mmol) и натриев йодид (10 mg) в THF (60 ml) се добавя 3-хлоро-2,4-пентандион (6.5 ml, 54.4 mmol) и получената смес се кипи 16 h на обратен хладник. Реакционната смес се оставя да се охлади и разтворителят се отстранява чрез изпаряване. Полученият твърд остатък се обработва с горещ хексан, улавя се чрез филтруване, след което се суши и се получава съединението в заглавието (3.69 g, 43%). NMR: 2.35 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 9.40 (d, 1H); m/z: 189 [MH]⁺.

Метод 17

4-(2-Метилпиразоло[2,3a]пирид-3-ил)-2-метилтиопиримидин

Смес на 3-(3-Диметиламинопроп-2-ен-1-

оил)-2-метил-пиразоло[2,3a]пиридин (Метод 18) (3.89 g, 17 mmol), тиокарбамид (1.27 g, 17 mmol) и натриев метоксид (0.929 g, 17 mmol) се нагрява под азот 2 h при 85°C. Добавя се на капки при разбъркване метилов йодид (1.05 ml, 17 mmol) и сместа продължава да се нагрява 2 h при 85°C. Летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с етилов ацетат/метанол (100:0 при нарастваща полярност до 97:3) като се получава съединението в заглавието (3.1 g, 63%). NMR: 2.58 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 7.04 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.72 (d, 1H); m/z: 257 [MH]⁺.

Метод 18

3-(3-Диметиламинопроп-2-ен-1-оил)-2-диметилпиразоло[2,3a]пиридин

Смес на 3-Ацетил-2-метилпиразоло[2,3a]пиридин (Метод 19) (2 g, 11.5 mmol) и DMFDMA (10 ml) се нагрява под азот 48 h при 110°C. Летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване, остатъкът се пулверизира с горещ етер и твърдото вещество се улавя чрез филтруване, при което се получава съединението в заглавието (1.98 g, 75%). NMR: 2.60 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 5.49 (d, 3H), 6.95 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.62 (d, 1H); m/z: 230 [MH]⁺.

Метод 19

3-Ацетил-2-метилпиразоло[2,3a]пиридин

Към разтвор на 1-Аминопиридинов йодид (26.9 g, 0.12 mol) във вода (336 ml) се добавя калиев карбонат (53.8 g, 0.39 mol), а след това 2,4-пентандион (24.8 g, 0.25 mol) и получената смес се нагрява 2 h при 80°C. Реакционната смес се охлажда и се оставя да престои 13 h. Добавя се вода и сместа се екстрахира с етилов ацетат. Събраните екстракти се сушат и летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване. Полученият остатък се прекристализира от горещ хексан и продуктът се отделя чрез филтруване. Разтворителят се отделя от филтратата чрез изпаряване и остатъкът се прибавя към неразтворимия остатък от прекристализацията. Тази сурова смес се пречиства чрез хроматография, елюирайки с дихлорметан/хексан (1:1) при нарастваща полярност до дихлорметан/метанол (97:3). Този продукт се пулверизира с хексан и се прибавя към продукта, получен при първоначалната прекристализация, при което се осигурява съ-

единението в заглавието (9.6 g, 33%). NMR: 2.50 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 7.09 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.72 (d, 1H); m/z: 175 [MH]⁺.

Метод 20

2-Хлоро-4-имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин

Суспензия на 2-Хидрокси-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин (Метод 21; 9.92 g, 46%) във фосфорилхлорид (200 ml) и фосфорен пентахлорид (11 g, 53%) се кипи под азот на обратен хладник в продължение на 24 h. Излишният фосфорилхлорид се отделя чрез изпаряване, добавя се ледена вода и сместа се неутрализира с 2М воден разтвор на натриев хидроксид. Водната смес се екстрахира с етилов ацетат, суши се и се изпарява до получаване на съединението в заглавието (7.42 g, 69%). NMR: 7.15 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.72 (d, 1H); m/z: 231 [MH]⁺.

Метод 21

2-Хидрокси-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин

Към разтвор на 2-Амино-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин (Метод 22; 11.27 g, 0.053 mol) в 70% оцетна киселина (330 ml), нагрят до 60°C, се прибавя разтвор на натриев нитрат (11.04 g, 0.16 mol) във вода (100 ml). Сместа се нагрява 3 h при 60°C, оставя се да се охлади и се неутрализира с 5М воден разтвор на натриев хидроксид. Получената утайка се събира чрез филтруване, промива се бързо със студена вода и се суши във вакуумна пещ при 50°C до получаване на съединението в заглавието (9.95 g, 89%). NMR: 6.98 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.55 (ad, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.70 (s, 1H); m/z: 213 [MH]⁺.

Метод 22

2-Амино-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин

Смес на 3-(3-диметиламинопроп-2-ен-1-оил)-имидазо[1,2a]пиридин (Метод 5) (20 g, 0.003 mmol), натриев метоксид (20.1 g, 0.372 mol) и гуанидинхидрохлорид (22.09 g, 0.233 mol) в n-бутанол и метанол (1000 ml) се кипи 60 h на обратен хладник. Полученият разтвор се декантира от неразтворения материал, летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с дихлорметан/метанол (37:3) като се получава съ-

единението в заглавието (13 g, 67%). NMR: 6.78 (s, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 7.45 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.15 (d, 1H); m/z: 212 [M-H]⁺.

Метод 23

4-(N-Метилсулфамойл)анилин

Към сулфанилилфлуорид (200 mg, 1.1 mmol) се добавят последователно метиламин (3 ml от 33% разтвор в етанол) и триетиламин (0.159 ml, 1.1 mmol) и см оста се нагрява 6 h при 80°C и след това се оставя 18 h при стайна температура. Летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се ацеотропира с толуол до получаване на съединението в заглавието (160 mg, 76%). NMR: 2.30 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.60 (d, 2H), 7.39 (d, 1H); m/z: 187 [M-H]⁺.

Метод 24

4-[N-(2-Метоксиетил)сулфамойл]анилин

Смес на 2-метоксиетиламин (859 mg, 11.4 mmol), сулфанилилфлуорид (1.0 g, 5.71 mmol) и триетиламин (1.72 g, 22.3 mmol) в n-бутанол се кипи 18 h на обратен хладник. Сместа се оставя да се охлади и летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване. Остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с етилов ацетат/хексан (50:50) при нарастваща полярност до (70:30), като се получава съединението в заглавието (860 mg, 65%). NMR: 2.78 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.58 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.40 (d, 2H); m/z: 231 [M-H]⁺.

Методи 25-26

Дадените по-долу съединения се получават като се прилага процедурата в Метод 24.

Метод	Наименование на съединението	NMR	m/z
25	4-(N-Пропилсулфамойл)анилин	0.78 (t, 3H), 1.40-1.25 (m, 2H), 2.60 (q, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.59 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.39 (d, 2H);	
26	4-(N-Циклопропилсулфамойл)анилин	0.01-0.15 (m, 4H), 1.70-1.75 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 6.30 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.10 (d, 2H);	211 [M-H] ⁺

Метод 27

1-[3-(4-Бромбензоиламино)пропил]имидазол

Към разтвор на 4-бромбензоилхлорид (4 g, 0.018 mmol) в етанол (250 ml) се добавя 1-(3-аминопропил)имидазол (2.39 ml, 0.02 mol). Сместа се разбърква 18 h при температура на околната среда. Летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/дихлорметан (50:50) при нарастваща полярност до дихлорметан/метанол (80:20), като се получава съединението в заглавието. NMR: 1.95 (m, 2H), 3.20 (q, 2H), 4.0 (t, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.58 (t, 1H); m/z: 308 [M-H]⁺.

Метод 28

1-[3-(4-Бромбензоиламино)пропил]-2-оксипиролидин

1-(3-Аминопропил)-2-оксипиролидин (3.07 ml, 14 mmol) се обработва по начина, описан в Метод 27 до получаване на съединението в заглавието. NMR: 1.68 (quin, 2H), 1.90 (quin, 2H), 2.00 (t, 2H), 3.15-3.22 (m, 4H), 3.29-3.33 (m, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.48 (t, 1H).

Метод 29

2,4-Дихлоро-1-(2-метоксиетилсулфамойл)бензол

2,4-Дихлоробензолсулфамойлов хлорид (500 mg, 2.1 mmol) и 2-метоксиетиламин (230 mg, 3.1 mmol) в n-бутанол (10 ml) се кипи 1 h на обратен хладник. Летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/етилацетат (50:50) до получаване на съединението в заглавието. NMR: 3.04 (t, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.0 (s, 1H); m/z: 282 [M-H]⁺.

Метод 30

2,4-Дихлоро-1-(1-пропилсулфамойл)бензол

2,4-Дихлоробензолсулфонилов хлорид (500 mg, 2.1 mmol) и 1-пропиламин (0.2 ml, 2.4 mmol) в н-бутанол (10 ml) се кипи 48 h на обратен хладник. Летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване, остатъкът се обработва с етер и продуктът се обединява чрез филтруване до получаване на съединението в заглавието. NMR: 0.78 (t, 3H), 1.35 (q, 2H), 2.79 (t, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.92 (d, 1H).

Метод 31

2-Амино-5-бромо-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин

Към разтвор на 2-амино-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин (Метод 22; 200 mg, 0.95 mmol) в оцетна киселина (4 ml), при стайна температура, се добавя на капки бром (54 ml, 0.0011 mol). Сместа се нагрява 90 min при 65°C и се оставя да се охлади. Получената утайка се обединява чрез филтруване, промива се с хексан и се суши до получаване на съединението в заглавието. NMR: 7.44 (dd, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.78 (d, 1H); m/z: 290 [MH]⁺.

Метод 32

5-Бромоимидазо[1,2a]пиридин

Разтвор на диетилацетилов бромацеталдехид (50 ml, 0.332 mol) в диоксан (143 ml), вода (85 ml) и концентрирана солна киселина (5 ml) се кипи 30 min на обратен хладник и след това се оставя да се охлади. Добавя се натриев бикарбонат (53 g), последвано от разтвор на 5-бромо-2-аминопиридин (30 g, 0.174 mol) в диоксан (230 ml) и вода (85 ml), след което сместа се кипи 24 h на обратен хладник. Сместа се оставя да се охлади, излива се във вода и се подкислява с 2М солна киселина. Сместа се промива с етилов ацетат и водният пласт се алкализира с 2М воден разтвор на натриев хидроксид. Водната смес се екстрахира с етилов ацетат. Екстрактите се събират, сушат и летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване. Остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с хексан/етилацетат (50:50) при нарастваща полярност до (25:50), като се получава съединението в заглавието (20 g, 59%). NMR: 7.30 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.89 (s, 1H); m/z: 197 [MH]⁺.

Метод 33

3-Ацетил-5-бромимидазо[1,2a]пиридин

Към охладен до 0°C разтвор на 5-бромимидазо[1,2a]пиридин (Метод 32; 5.0 g, 26 mmol) в дихлорметан (100 ml) се добавя на порции алуминиев хлорид (10.2 g, 77 mmol) в продължение на над 10 min. Сместа се кипи 24 h на обратен хладник, охлажда се до 0°C, след което се добавят последователно алуминиев хлорид (10.2 g, 77 mmol) и ацетилхлорид (3.26 ml). Сместа се кипи 24 h на обратен хладник, след което летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване. Добавя се ледена вода, сместа се алкализира с 2М воден разтвор на натриев хидроксид и се екстрахира с етилов ацетат. Екстрактите се промиват с вода, сушат се и разтворителят се изпарява до получаване на съединението в заглавието (4 g), което се използва по-нататък без пречистване. NMR: 2.53 (s, 3H), 7.74-7.82 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.62 (s, 1H); m/z: 241 [MH]⁺.

Метод 34

5-Бромо-3-(3-диметиламинопроп-2-ен-1-ойл)имидазо[1,2a]пиридин

3-Ацетил-5-бромимидазо[1,2a]пиридин (Метод 33; 4.0 g) се разтваря в DMFDMA (200 ml) и сместа се кипи 72 h под азот и на обратен хладник. Излишният DMFDMA се отстранява чрез изпаряване и остатъкът се обработва с горещ етер, обединява се чрез филтруване и се промива с етер до получаване на съединението в заглавието (2.6 g, 53%). NMR: 2.90 (s, 3H), 3.12 (s, 1H), 5.82 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.90 (s, 1H); m/z: 294 [MH]⁺.

Метод 35

2-Амино-4-(5-бромимидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиримидин

Смес на 5-бромо-3-(3-диметиламинопроп-2-ен-1-ойл)имидазо[1,2a]пиридин (Метод 34; 2.5 g, 8.5 mmol), гуанидинхидрохлорид (2.01 g, 21 mmol) и натриев метоксид (1.83 g, 34 mmol) в н-бутанол (140 ml) и метанол (45 ml) се кипи 18 h на обратен хладник. Летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с дихлорметан/метанол (95:5) като се получава съединението в заглавието (1.1 g, 45%). NMR: 6.86 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.51 (s, 1H); m/z: 290 [MH]⁺.

Метод 36

6-Фенилимидазо[1,2a]пиридин

2-Амино-4-фенилпиридин (0.90 g, 5.29 mmol) се обработва по начина, описан в Метод 32, до получаване на съединението в заглавието. NMR: 7.07 (d, 1H), 7.35-7.53 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.18 (d, 1H); m/z: 195 [MH]⁺.

Метод 37

3-Бромо-6-фенилимидазо[1,2a]пиридин

Към разтвор на 6-фенилимидазо[1,2a]пиридин (Метод 36; 0.85 g, 4.88 mmol) в етанол (15 ml) се добавя разтвор на бром (0.24 ml, 4.6 mmol) във вода (10 ml) и сместа се разбърква 14 h на тъмно. Сместа се алкализира с воден разтвор на натриев бикарбонат и се екстрахира с дихлорметан. Екстрактите се сушат, разтворителят се отстранява чрез изпаряване, остатъкът се обработва с етер и се обединява чрез филтруване до получаване на съединението в заглавието. NMR: 7.38-7.56 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.39 (d, 1H); m/z 273 [MH]⁺.

Метод 38

3-(3-Диметиламинопроп-2-ен-1-оил)-6-фенилимидазо[1,2a]пиридин

Към разтвор на 3-бромо-6-фенилимидазо[1,2a]пиридин (Метод 37; 0.48 g, 1.76 mmol) в THF и под азот се добавя фенилмагниев бромид (2.7 ml от 1M разтвор в THF) и сместа се кипи 2 h на обратен хладник. Сместа се охлажда до 0°C, след което на капки се добавя N-метокси-N-метилацетамид (0.3 ml, 2.64 mmol). Сместа се оставя да се нагрее до стайна температура и се разбърква в продължение на 18 h. Реакционната смес се разрежда с етер, промива се последователно с воден разтвор на натриев бикарбонат и солен разтвор, след което летливите вещества се отстраняват чрез изпаряване. Остатъкът се разтваря в DMFDMA (10 ml) и сместа се кипи 60 h под азот на обратен хладник. Излишният DMFDMA се отстранява чрез изпаряване и остатъкът се обработва с горещ етер, обединява се чрез филтруване и се промива с етер до получаване на съединението в заглавието (170 mg, 33%). NMR: 2.8-3.2 (br s, 6H), 5.85 (d, 1H), 7.38-7.58 (m, 4H), 7.67 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.76 (d, 1H); m/z: 292 [MH]⁺.

Метод 39

3-(3-Диметиламинопроп-2-ен-1-оил)-2-метил-6-метоксиимидазо[1,2a]пиридин

3-Ацетил-6-метокси-2-метилимидазо[1,2a]пиридин (Метод 40; 1.49 g, 7.3 mmol) и

толуолсулфонова киселина (5 mg) в DMFDMA (25 ml) се кипят 20 h на обратен хладник. Излишният DMFDMA се отстранява чрез изпаряване и остатъкът се обработва с етер, полученият продукт се обединява чрез филтруване до получаване на съединението в заглавието. NMR: 2.69 (s, 3H), 3.28 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 5.44 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 9.21 (d, 1H); m/z: 260 [MH]⁺.

Метод 40

3-Ацетил-6-метокси-2-метилимидазо[1,2a]пиридин

Към разтвор на 2-амино-4-метоксипиридин (2.71 g, 21.8 mmol) в THF (6 ml) се добавя разтвор на 3-хлорацетоацетон (2.86 ml) в THF (6 ml) и сместа се разбърква 30 min при температура на околната среда, а след това 3 h се кипи на обратен хладник. Разтворителят се отстранява чрез изпаряване и остатъкът се пречиства чрез хроматография, елюирайки с дихлорметан/метанол (100:0) при нарастваща полярност до (97:3). Продуктът се подлага на рекристализация от три-бутилметилол етер, като се получава съединението в заглавието (2.1 g, 47%). NMR: 2.05 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.83 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 9.20 (d, 1H); m/z: 205 [MH]⁺.

Метод 41

4-Сулфамойлфенилгуанидин

Смес на сулфаниламид (20 g, 0.166 mol), бензоилцианамид (34 g, 0.33 mol) в етанол и концентрирана солна киселина (11 ml) се нагрява над парна баня до изпаряване на разтворителя. Добавя се вода и сместа се кипи 5 min на обратен хладник. След това се добавя натриев хидроксид (14.4 g) и кипенето продължава. Сместа се оставя да се охлади, подкислява се до pH 2 със солна киселина и утаената твърда фаза се отделя чрез филтруване. Филтратът се неутрализира и разтворителят се отстранява чрез изпаряване. Остатъкът се подлага на прекристализация от вода до получаване на суровия продукт в заглавието; m/z: 215 [MH]⁺.

Метод 42

4-(2-Диетиламиноетокси)фенилгуанидин

Смес на 3,5-диметилпиразолилформиден нитрат (0.20 g, 1 mmol) и 4-(2-диетиламиноетокси)анилин (Метод 9; 1.0 g, 4.8 mmol) във вода (1 ml) се кипи 3 h на обратен хладник. Разтворителят се отстранява чрез изпаряване, остатъкът се обработва с горещ етер и продуктът

се обединява чрез филтруване до получаване на суровия продукт в заглавието. NMR: 0.98 (t, 6H), 2.57 (q, 4H), 2.79 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.15 (d, 2H); m/z 251 [MH]⁺.

Пример 99

По-надолу са дадени за илюстрация пред-

5

ставителни фармацевтични дозировъчни форми, съдържащи съединение с формула (I) или фармацевтично приемлива негова сол или хидролизируем in vivo естер от него (по-нататък съединение X), за терапевтично или профилактично приложение при хората:

(a): Таблета I	мг/таблета
Съединение X	100
Лактоза Ph.Eur	182.75
Натриева кроскармелоза	12.0
Паста от царевично нишесте(5% тегл./об.)	2.25
Магнезиев стеарат	3.0

(b): Таблета II	мг/таблета
Съединение X	50
Лактоза Ph.Eur	223.75
Натриева кроскармелоза	6.0
Царевично нишесте	15.0
Поливинилпиролidon (5% тегл./об.)	2.25
Магнезиев стеарат	3.0

(c): Таблета III	мг/таблета
Съединение X	1.0
Лактоза Ph.Eur	93.25
Натриева кроскармелоза	4.0
Паста от царевично нишесте (5% тегл./об.)	0.75
Магнезиев стеарат	1.0

(d): Капсула	мг/капсула
Съединение X	10
Лактоза Ph.Eur	488.5
Магнезиев стеарат	1.5

(e): Инжекция I	(50 мг/мл)
Съединение X	5.0% (тегл./об.)
1M разтвор на натриев хидроксид	15.0% (об./об.)
0.1 M Солна киселина	(до достигане на pH 7.6)
Полиетиленгликол	4.5% (тегл./об.)
Вода за инжектиране	до 100%

(f): Инжекция II	(10 мг/мл)
Съединение X	1.0% (тегл./об.)
Натриев фосфат BP	3.6% (тегл./об.)
0.1M разтвор на натриев хидроксид	15.0% (об./об.)
Вода за инжектиране	до 100%

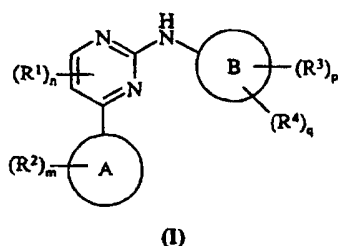
(g): Инжекция III	(1 мг/мл, буферирано до pH 6)
Съединение X	0.1% (тегл./об.)
Натриев фосфат BP	2.26% (тегл./об.)
Лимонена киселина	0.38% (тегл./об.)
Полиетиленгликол	3.5% (тегл./об.)
Вода за инжектиране	до 100%

Забележка

Горните форми за приложение могат да бъдат получени по конвенционални процедури, добре познати във фармацевтичната техника. Таблетите (a)-(c) могат да бъдат обвити по конвенционални способы, например получаване на обвивка от фталат на ацетатна целулоза.

Патентни претенции

1. Съединение с формула (I)



където:

пръстен A е имидазо[1,2a]пирид-3-ил, или пиразоло[2,3a]пирид-3-ил;

R² прикрепен към въглерод на пръстена и е избран от хало, нитро, циано, хидроксид, трифлуорометил, трифлуорометокси, amino, карбокси, карбамоил, меркапто, сулфамойл, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алканойл, C₁₋₆ алканойлокси, N-(C₁₋₆ алкил)амино, N,N-(C₁₋₆ алкил)₂амино, C₁₋₆ алканойламино, N-(C₁₋₆ алкил)карбамоил, N,N-(C₁₋₆ алкил)₂карбамоил, C₁₋₆ алкилS(O)_a, където a е 0 до 2, C₁₋₆ алкоксикарбонил, N-(C₁₋₆ алкил)сулфамойл, N, N(C₁₋₆ алкил)₂сулфамойл, фенил, хетероциклична група, фенилтио, или (хетероциклична група)тио; където която и да е C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, или хетероциклична група може да бъде по избор

заместена при въглерод от един или повече G; и където, ако споменатата хетероциклична група съдържа -NH-част, то азот може по избор да бъде заместен от група, избрана от Q;

m е 0-5, където стойностите на R² могат да бъдат еднакви или различни;

R¹ е хало, нитро, циано, хидрокси, трифлуорометил, трифлуорометокси, amino, карбокси, карбамоил, меркапто, сулфамоил, C₁₋₃ алкил, C₂₋₃ алкенил, C₂₋₃ алкинил, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ алканоил, N-(C₁₋₃ алкил)амино, N,N-(C₁₋₂ алкил)₂амино, C₁₋₃ алканоиламино, N-(C₁₋₃ алкил)карбамоил, N,N-(C₁₋₂ алкил)₂карбамоил, C₁₋₃ алкилS(O)_a, където a е 0 до 2, N-(C₁₋₃ алкил)сулфамоил, или N,N-(C₁₋₃ алкил)₂сулфамоил, където която и да е група C₁₋₂ алкил, C₁₋₃ алкил, C₂₋₃ алкенил, или C₂₋₃ алкинил може по избор да бъде заместена при въглерода от един или повече J;

n е 0 до 2, където стойностите на R¹ могат да бъдат еднакви, или различни;

пръстен В е фенил, или фенил, кондензиран към C₅₋₇ циклоалкилов пръстен;

R³ е хало, нитро, циано, хидрокси, amino, карбокси, карбамоил, меркапто, сулфамоил, C₂₋₆ алкенил, или C₂₋₆ алкинил;

p е 0-4; където стойностите на R³ могат да бъдат еднакви, или различни;

R⁴ е група А-Е; където

А е избран от C₁₋₆ алкил, фенил, хетероциклична група, C₃₋₈ циклоалкил, фенил C₁₋₆ алкил, (хетероциклична група) C₁₋₆ алкил, или C₃₋₈ циклоалкилC₁₋₆ циклоалкил; всеки C₁₋₆ алкил, фенил, хетероциклична група, C₃₋₈ циклоалкил, фенил C₁₋₆ алкил, (хетероциклична група) C₁₋₆ алкил, или C₃₋₈ циклоалкил C₁₋₆ циклоалкил може да бъде по избор заместен при въглерод с един, или повече D; и където ако споменатата хетероциклична група съдържа -NH- част, то азотът може да бъде по избор заместен с група, избрана от R;

Е е директна връзка, или -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)-, -S(O)-, -SO₂N(R^a)-, или -N(R^a)SO₂-, където R^a е водород, или C₁₋₆ алкил по избор заместен с един, или повече D и r е 0 - 2;

D е независимо избран от оксо, хало, нитро, циано, хидрокси, трифлуорометил, трифлуорометокси, amino, карбокси, карбамоил, меркапто, сулфамоил, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил,

C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алканоил, C₁₋₆ алканоилокси, N-(C₁₋₆ алкил)амино, N, N-(C₁₋₆ алкил)₂амино, C₁₋₆ алканоиламино, N-(C₁₋₆ алкил)карбамоил, N,N-(C₁₋₆ алкил)₂карбамоил, C₁₋₆ алкил S(O)_a, където a е 0 до 2; C₁₋₆ алкоксикарбонил, C₁₋₆ алкоксикарбониламино, бензилоксикарбониламино, N-(C₁₋₆ алкил)сулфамоил и N,N-(C₁₋₆ алкил)₂сулфамоил, където който и да е C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, или фенил може по избор да бъде заместен при въглерода с един, или повече K;

q е 0-2; където стойностите на R⁴ могат да бъдат еднакви, или различни и където p + q < 5;

G, j и K са независимо избрани от хало, нитро, циано, хидрокси, трифлуорометокси, трифлуорометил, amino, карбокси, карбамоил, меркапто, сулфамоил, метил, етил, метокси, етокси, ацетил, ацетокси, метиламино, етиламино, диметиламино, диетиламино, N-метил-N-етиламино, ацетиламино, N-метилкарбамоил, N-етилкарбамоил, N,N-диметилкарбамоил, N,N-диетилкарбамоил, N-метил-N-етилкарбамоил, метилтио, етилтио, метилсулфинил, етилсулфинил, мезил, етилсулфонил, метоксикарбонил, етоксикарбонил, N-метилсулфамоил, N-етилсулфамоил, N,N-диметилсулфамоил, N,N-диетилсулфамоил, или N-метил-N-етилсулфамоил; и

Q и R са независимо избрани от C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алканоил, C₁₋₄ алкилсулфонил, C₁₋₄ алкоксикарбонил, карбамоил, N-(C₁₋₄ алкил)карбамоил, N,N-(C₁₋₄ алкил)карбамоил, бензил, бензилоксикарбонил, бензоил и фенилсулфонил; или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер in vivo.

2. Съединение с формула (I), съгласно претенция 1, където R¹ е бром, или 2-хидроксиетилтио и n е 0 - 1, или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер in vivo.

3. Съединение с формула (I), съгласно която и да е от претенции 1 или 2, където пръстен А е имидазо[1,2a]пирид-3-ил, или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер in vivo.

4. Съединение с формула (I), съгласно която и да е претенция от 1 до 3, където R² е прикрепен към въглерод на пръстен и е избран от флуоро, хлоро, бром, циано, метил, метокси, етилтио, 2-хидроксиетилтио, или 2-диметиламиноетилтио и m е 0-2, където стойностите на R²

могат да бъдат еднакви или различни; или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер *in vivo*.

5. Съединение с формула (I), съгласно която и да е претенция от 1 до 4, където R³ е флуоро, хлоро, бромо, или сулфамойл и р е 1; или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер *in vivo*.

6. Съединение с формула (I), съгласно която и да е претенция от 1 до 5, където R⁴ е метил, етил, метокси, метилтио, ацетил, бензилокси, мезил, N,N-диетиламиноетокси, 3-N,N-диметиламино-2-хидроксипропокси, фенокси, N-метилкарбамоил, N,N-диметилкарбамоил, N-(3-имидазол-1-илпропил)карбамоил, N-[3-(2-оксопиролдин-1-ил)пропил]карбамоил, 3,5-диоксапиперидин-1-илсулфонил, N-циклопропилсулфамойл, N-циклопропилметилсулфамойл, анилиносулфонил, N-пиримидин-2-илсулфамойл, N-метилсулфамойл, N-пропилсулфамойл, N-(2-метоксиетил)сулфамойл, N-(2-метиламиноетил)сулфамойл, N-(2-изопропиламиноетил)сулфамойл, N-(2-диметиламиноетил)сулфамойл, N-2-диетиламиноетил)сулфамойл, N-[2-(хидроксиетиламино)етил]сулфамойл, N-[2-(диетиламиноетил)етил]сулфамойл, N-(пиролдин-1-илетил)сулфамойл, N-[2-(1-метилпиролдин-2-ил)етил]сулфамойл, N-(2-пиперидин-1-илетил)сулфамойл, N-(2-пиперазин-1-илетил)сулфамойл, N-(2-морфолиноетил)сулфамойл, N-(2-имидазол-1-илетил)сулфамойл, N-(3-хидроксипропил)сулфамойл, N-(2,3-дихидроксипропил)сулфамойл, N-(3-метоксипропил)сулфамойл, N-(3-диетиламинопропил)сулфамойл, N-(3-изопропиламинопропил)сулфамойл, N-(3-трет-бутоксикарбониламинопропил)сулфамойл, N-(3-бензилоксикарбониламинопропил)сулфамойл, N-[3-(2-оксопиролдин-1-ил)пропил]сулфамойл, N-3-(морфолинопропил)сулфамойл, N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]сулфамойл, N-(3-имидазол-1-илпропил)сулфамойл, или N-(5-хидроксипентил)сулфамойл и q е 1;

или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер *in vivo*.

7. Съединение с формула (I), съгласно която и да е претенция от 1 до 6, където пръстен В е фенил, или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер *in vivo*.

8. Съединение с формула (I), избрано от:

2-(4-сулфамойланилино)-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиридин;

2-[4-(N-метилсулфамойл)анилин]-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиридин;

2-[4-[N-(2-метоксиетил)сулфамойл]анилино]-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиридин;

2-[4-[N-(3-метоксипропил)сулфамойл]анилино]-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиридин;

2-[4-[N-(3-изопропиламинопропил)сулфамойл]анилино]-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиридин;

2-[4-[N-(3-диметиламинопропил)сулфамойл]анилино]-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиридин;

2-[4-[N-(2-диметиламиноетил)сулфамойл]анилино]-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиридин;

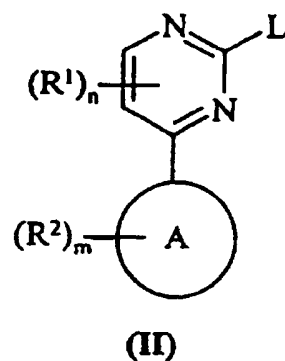
2-[4-[N-(2-метиламиноетил)сулфамойл]анилино]-4-(имидазо[1,2a]пирид-3-ил)пиридин; или

2-[4-[N-(2-метоксиетил)сулфамойл]анилино]-4-[5-(2-хидроксиетилтио)имидазо[1,2a]пирид-3-ил]пиридин;

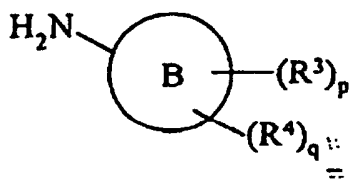
или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер *in vivo*.

9. Метод за получаване на съединение с формула (I), съгласно претенция 1, или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер *in vivo*, където (R¹, R², R³, R⁴, пръстен А, пръстен В, m, p, q и n, освен ако не е указано друго, са както са дефинирани във формула (I)), характеризиращ се с това, че включва:

а) взаимодействие на пиримидин с формула (II):

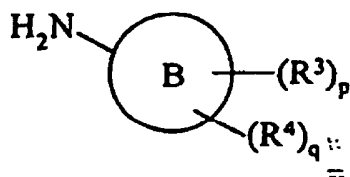


където L е заместена група с амин с формула (III):



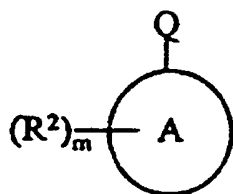
(III)

b) взаимодействие на пиридин с формула (IV):



(III)

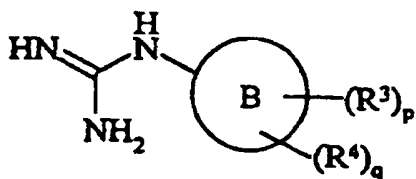
със съединение с формула (V):



(V)

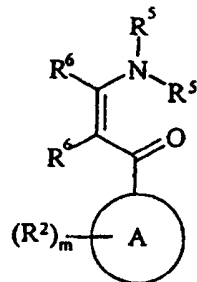
където един от M и Q е е заместена група X, а другият е метален реагент Y, или

с) взаимодействие на съединение с формула (VI):



(VI)

със съединение с формула (VII):



(VII)

където R⁵ е C₁₋₆ алкил и R⁶ е водород, или R⁷; и след това, ако е необходимо:

i) превръщане на съединение с формула (I) в друго съединение с формула (I);

5 ii) отстраняване на някои от защитните групи;

iii) формиране на фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер *in vivo*.

10. Фармацевтичен състав, характеризира се с това, че съдържа съединение с формула (I), съгласно която и да е претенция от 1 до 8, или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер *in vivo*, свързан с фармацевтично приемлив разредител, или носител.

15 11. Съединение с формула (I), съгласно която и да е претенция от 1 до 8, или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер *in vivo* за използване при метод за лечение на човек, или животно чрез терапия.

20 12. Използване на съединение с формула (I), съгласно която и да е претенция от 1 до 8, или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер *in vivo* за производството на лекарство средство за използване при лечението на рак (твърди тумори и левкемии), фибропролиферативни и диференциални разстройства, псориазис, ревматоиден артрит, саркома на Капоши, хемангиома, акутни и хронични нефропатии, атерома, атеросклероза, артериална рестиноза, автоимунни заболявания, акутно и хронично възпаление, костни заболявания и очни заболявания със съдова пролиферация на ретината.

30 13. Съединение с формула (I), съгласно която и да е претенция от 1 до 8, или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер *in vivo* за използване като лекарство средство.

40 14. Използване на съединение с формула (I), съгласно която и да е претенция от 1 до 8, или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер *in vivo* при производството на лекарство средство за използване при получаването на ефект на инхибиране на клетъчен цикъл (антиклетъчна пролиферация) при топлокръвно животно, такова като човек.

45 15. Използване на съединение с формула (I), съгласно която и да е претенция от 1 до 8, или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер *in vivo* при производството

на лекарствено средство при получаването на CDK инхибиторен ефект.

16. Използване на съединение с формула (I), съгласно която и да е претенция от 1 до 8, или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизуем естер *in vivo* при производството на лекарствено средство за използване за лечението на рак.

17. Използване съгласно претенция 16, където ракът е избран от левкемия и рак на гърдата, белия дроб, дебелото черво, ректален, стомах, простата, пикочен мехур, панкреас и рак на яйчниците.

18. Използване съгласно претенция 16, къ-

дето ракът е избран от левкемия, лимфоидни злокачествени заболявания и твърди тумори, такива като карцином и саркома в тъкани, такива като черен дроб, бъбреци, простата и панкреас.

19. Използване съгласно претенция 16, където ракът е избран от първични повтарящи се твърди тумори на дебелото черво, гърдата, простатата, белите дробове и кожата.

20. Използване съгласно претенция 16, където ракът е избран от първични и повтарящи се твърди тумори, които са значително зависими от CDK за техния растеж и разпространение, по-специално тумори на дебелото черво, гърдата, простатата, белия дроб, вулвата и кожата.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Б. Шикаланова

Пор. № 65360

Тираж: 40 ВК