

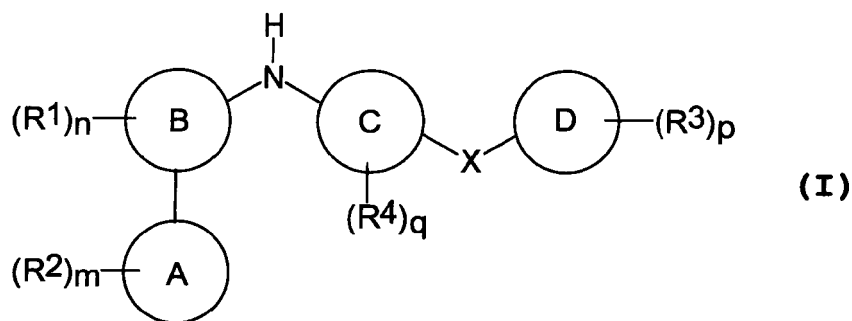
P03 03254

77.174/RAZ

KIVONAT

Új pirimidinvegyületek, *effektus az előállításuk és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények*

A találmány tárgyát az



általános képletű új vegyületek — ahol

X összetett összekötő csoport;

R¹, R², R³ és R⁴ hidrogén-, halogénatom, nitro-, ciano-, hidrox-,
adott esetben szubsztituált amino-, halogénezett alkil- vagy
alkoxi-csoport vagy egyéb egyszerű vagy összetett csoport;

n = 1, 2 vagy 3;

m, p és q = 1, 2, 3, 4 vagy 5; és

R¹, R², R³ és R⁴ azonosak vagy eltérők;

az A-gyűrű imidazo[1,2-a]pirid-3-il- vagy pirazolo[2,3-a]pirid-
-3-il-csoport;

a B-gyűrű 5-6 tagú, a N, O, S atomok közül heroatomot tartalmazó
heteroaromás gyűrű;

a C- és D-gyűrű adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy
5-6 tagú, a N, O, S atomok közül heroatomot tartalmazó
heteroaromás gyűrű —

és előállításuk, valamint ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmé-

nyek képezik. *A találmány kiterjed a vegyületek alkalmazására, központi idegrendszer rendelkezésségei és diabétesz kezelésére.*



P03 3254 Új pirimidinvegyületek, eljárás az előállításukra
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát — szabad bázisként vagy gyógyszerészeti-
leg elfogadható sóként — az (I) általános képletű új vegyületek,
az előállításukra szolgáló eljárás, a fent nevezett vegyületeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények és a fent nevezett hatóanyagok-
nak a gyógyításban való alkalmazása képezi.

A találmány célja, hogy (I) általános képletű vegyületeket
nyújtson gyógyászati célra, különösen olyan vegyületeket, ame-
lyek hasznosak a glükogén szintáz kináz-3-mal (GSK3) kapcsolatos
állapotok kezelésénél és/vagy megelőzésénél, emlősnél, ideért-
ve az embert is.

A találmány tárgyát képezi az is, hogy olyan vegyületeket
nyújtson, amelyek terápiásan hatékonyak orális beadás esetén.

A glükogén szintáz kináz-3 (GSK3) egy szerin/treonin protein
kináz, amely két izoformából (α és β) áll, ezek meghatározott gé-
nekkkel vannak kódolva, de nagymértékben homológok a katalitikus
határokon belül. A GSK3 nagymértékben expresszálódik a központi és
perifériás idegrendszerben. A GSK3 számos szubsztrátumot foszfo-
rilál, így a taut, β -ketanint, glükogén szintázt, piruvát dehidro-
genázt és a megnyúlást iniciáló faktor-2b-t (eIF2b). Az inzulin és
a növekedési faktorok aktiválják a protein kináz B-t, amely
foszforilálja a szerin 9-en lévő GSK3-at és inaktiválja azt.

Alzheimer-kór (AD) elbutulások és taupátiák.

Az AD-t a felismerési hanyatlás, a kolinerg diszfunkció és a
neuronális pusztulás, neurofibrilláris összekuszálódás és a sze-
nilis plakkok jellemzik, amelyek amiloid- β lerakódásokból állnak.



Az AD-ben ezeknek az eseményeknek a sorrendje nem világos, de a vélemények szerint kapcsolatban állnak egymással. A glükogén szintáz kináz 3β (GSK3 β) vagy a Tau (τ) foszforiláló kináz szelektíven foszforilálja a mikrocsovel kapcsolatos protein τ -t a neuronokban, olyan helyeken, amelyek hiperfoszforiláltak az AD agyakban. A hiperfoszforilált protein τ -nak kisebb az affinitása a mikrotubulusokhoz, és páros, spirális szálakként halmozódik fel, amely a fő komponense annak, ami a neurofibrilláris összekuszálódást és a neurofil szálakat képezi az AD agyakban. Ez a mikrotubulusok depolimerizálódását idézi elő, amely az axonok visszafestődéséhez és a neuritikus disztrófiához vezet. Neurofibrilláris összekuszálódások állandóan találhatók olyan betegségeknel, mint az AD, az izomsorvadásos oldalsó szklerózis, a Gaum-féle parkinsonizmus-elbutulás, a kortikobazális degeneráció, az ökölvívó elbutulás és fejsérülés, a Down-szindróma, az agyvelőgyulladás utáni parkinsonizmus, a progresszív szupranukleáris bénulás, a Niemann-Pick-kór és a Pick-kór. Az amiloid- β hozzáadása a primer agyvelőkampós tenyészetekhez a τ hiperfoszforilálását és egy páros, spirális szál-szerű állapotot eredményez, a GSK3 β aktivitás indukálásán keresztül, amit az axonális transzport megszakadása és neuronális pusztulás követ [Imahori és Uchida, J. Biochem. 121, 179-188 (1997)]. A GSK3 β előnyösen jelzi a neurofibrilláris összekuszálódásokat, és kimutatták róla, hogy aktív az összekuszálódás előtti neuronokban az AD agyakban. A GSK3 protein szintek is 50 %-kal növekednek az AD betegtől származó agyi szövetben. Továbbá, a GSK3 β foszforilálja a piruvát dehidrogenázt, amely kulcs enzim a glükolitikus úton, és



megakadályozza a piruvátnak acetyl-CoA-vá történő átalakulását [Hoshi et al. PNAS, 93, 2719-2723 (1996)]. Az acetyl-Co-A kritikus az acetylcholin szintézisének, amely felismerési funkciókkal rendelkező neurotranszmitter. Így, a GSK3 β gátlás jótékony hatású lehet az Alzheimer-kór előrehaladására és a vele kapcsolatos felismerési hiányosságokra.

Krónikus és akut neurodegeneratív betegségek

Kimutatták, hogy a PI3K/Akt útnak a növekedési faktor által közvetített aktiválása kulcsfontosságú a neuronális túlélésben. Ennek az útnak az aktiválása a GSK3 β gátlását eredményezi. A közelmúltban végzett vizsgálatok [Bhar et al. PNAS 97, 11074-11079 (2000)] azt mutatják, hogy a GSK3 β aktivitása növekszik az olyan neurodegeneráció sejt- és állati modelljeiben, amilyen az agyi iszkémia vagy a növekedési faktor hiánya. Például, az aktív hely foszforilálása növekedett az apoptózis által sebezhető neuronokban, ez olyan típusú sejt-halál, amelyről úgy vélik, hogy gyakran kapcsolatban áll a krónikus és akut degeneratív betegségekkel, így az Alzheimer-kórral, Parkinson-kórral, izomsorvadásos oldalsó szklerózissal, Huntington-kórral és HIV elbutulással, iszkémiás gutaütéssel és feji sérüléssel. A lítium neuroprotektív hatású volt az apoptózis gátlásában a sejtekben és az agyban, olyan dózisokban, amelyek a GSK3 β gátlását eredményezték. Így a GSK3 β inhibitorok hasznosak lehetnek a neurodegeneratív betegségek folyamatának enyhítésében.

Bipoláris rendellenességek (BD)

A bipoláris rendellenességekre a mániákus és depressziós epizódok jellemzők. Lítiumot alkalmaztak a BD kezelésére, amely a

szer hangulatot stabilizáló hatásain alapult. A lítiumnak az a hátránya, hogy szűk a terápiás ablaka és fennáll a túladagolás veszélye, amely lítium mérgezéshez vezethet. Az a közelmúltban tett felfedezés, hogy a lítium terápiás koncentrációkban gátolja a GSK3 β -t, növelte annak lehetőségét, hogy ez az enzim a kulcsfontosságú célpont a lítiumnak az agyban kifejtett hatása számára [Stambolic et al. Curr. Biol. 6, 1664-1668 (1996), Klein és Melton, PNAS 93, 8455-8459 (1996)]. A GSK3 β gátlásának ezért terápiás fontossága van olyan BD, valamint AD betegek kezelésénél, akik mániás-depressziós pszichózisban szenvednek.

Skizofrénia

A GSK3 β szerepet játszik a többszörös sejtfolyamatok jelátviteli kaszkádjaiban, különösen az idegi fejlődés során. Kozlovsky és munkatársai [Am. J. Psychiatry, 157(5) 831-835 (2000. máj.)] azt találták, hogy a GSK3 β szintek 40 %-kal voltak alacsonyabbak a skizofrénias betegekénél, mint a kontroll egyedeknél. Ez a vizsgálat azt mutatja, hogy a skizofrénia magában foglalja a idegfejlődési patológiát, és hogy az abnormális GSK3 β szabályozás szerepet játszhat a skizofréniaiban. Továbbá, csökkent β -katenin szintekről számoltak be skizofréniaát mutató betegekénél [Cotter et al. Neuroreport, 9, 1379-1383 (1998)].

Diabétesz

Az inzulin a defoszforiláláson keresztül serkenti a glükogén szintézist a vázizomzatban, és így a defoszforilálás révén aktíválva a glükogén szintázt. Nyugalmi állapotban, a GSK3 β foszforilálja és inaktiválja a glükogén szintázt. A GSK3 β is túl-expresszálódik az izmokban a II típusú diabéteszes betegekénél



{Nikoulina et al. Diabetes, 49(2), 263-271 (2000)}. A GSK3 β növeli a glükogén szintáz aktivitását és ily módon csökkenti a glükóz szinteket, glükogénné alakítva át azokat. A GSK3 β gátlás ezért terápiásan fontos az I és II típusú diabétesz és a diabétesz neuropátia kezelésénél.

Hajhullás

A GSK3 β foszforilálja és lebontja a β -katenint. A β -katenin létrehozója a keratonin szintáz útnak. A β -katenin stabilizálódása a hajképződés növekedéséhez vezethet. A GSK3 által foszforilált helyek mutációja révén stabilizált β -katenint mutató egerek olyan folyamaton esnek át, amely újbóli haj morfogenezisre emlékeztet [Gat et al. Cell, 95(5) 605-6,14 (1998)]. Az új tüszők faggyúmirigyeket és bőr szemölcsöket képeznek, amelyek normális körülmények között csak az embriogenezisben alakulnak ki. Így a GSK3 gátlás kezelést nyújthat a kopaszság ellen.

Orális fogamzásgátlók

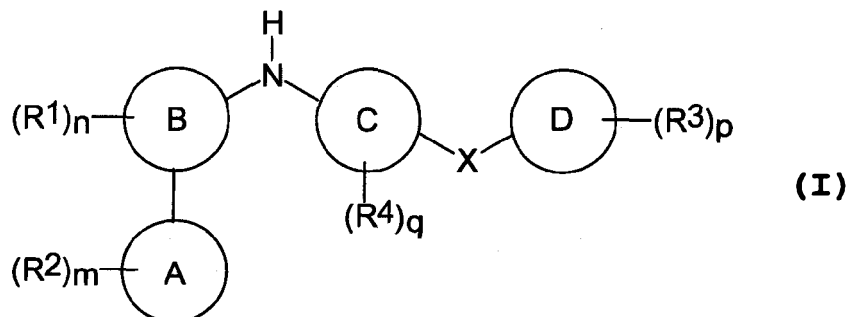
Vijajaraghavan és munkatársai [Biol. Reprod 62(6), 1647-1654 (2000)] arról számoltak be, hogy a GSK3 szintje nagy a mozgékony spermában a nem mozgékonyal szemben. Az immuncitokémia felfedte, hogy a GSK3 jelen van a csillóban és a sperma fej elülső részében. Ezek az adatok azt sugallják, hogy a GSK3 kulcsfontosságú elem lehet a mellékherében a mozgékonyág kiváltásának megapozásában, és az érett sperma funkció szabályozásában. A GSK3 inhibitorai hasznosak lehetnek a férfiak számára szolgáló fogamzásgátlóknál.

A találmány célja, hogy olyan vegyületeket nyújtson, amelyek szelektív gátló hatást fejtenek ki a GSK3-nál, valamint jó legyen

3456

a biológiai hozzáférhetőségük. Megvizsgáltuk az egyéb kinázokra, például a CDK2 közül választottakra kifejtett hatását.

Ennek megfelelően a találmány az



általános képletű vegyületeket — amelyekben

X jelentése (0-6 szénatomos alkil)-U-(0-6-szénatomos alkil)-, (2-6 szénatomos alkenil)₀₋₁-U-(2-6-szénatomos alkenil)₀₋₁-, (2-6 szénatomos alkinil)₀₋₁-U-(2-6 szénatomos alkinil)₀₋₁-csoport, ahol bármelyik 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, amelyben a -CH₂- csoportot adott esetben egy -CO- csoport helyettesíti, és adott esetben egy szénatomon szubsztituálva lehet egy vagy több G csoporttal, és bármelyik szénatomot helyettesíthet egy nitrogén-, oxigén- vagy kénatom, és ahol a fent nevezett nitrogénatom adott esetben egy Q csoporttal szubsztituált,

U jelentése -CO- csoport vagy -C(OR⁵)R⁶- általános képletű csoport;

A-gyűrű jelentése imidazo[1,2a]pirid-3-il- vagy pirazolo[2,3a]-pirid-3-il-csoport;

B-gyűrű jelentése 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű, amely nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott heteroatomot tartalmaz, amelyben legalább egy atom nitrogénatom;

C-gyűrű jelentése fenilgyűrű, vagy 5- vagy 6-tagú heteroaromás

gyűrű, amely nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott heteroatomokat tartalmaz;

D-gyűrű jelentése fenilgyűrű, vagy 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű, amely nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott heteroatomokat tartalmaz, és a fent nevezett fenilgyűrű vagy 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű adott esetben egy 5- vagy 6-tagú telített, részben telített vagy telítetlen gyűrűvel kondenzált, amelyek adott esetben szén-, nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott atomokat tartalmaznak, és ahol, ha a fent nevezett heterociklikus gyűrű egy -NH-csoportot tartalmaz, az a nitrogénatom adott esetben egy Q-csoporttal szubsztituált;

R¹ jelentése hidrogén- halogénatom, nitro-, ciano-, hidrox-, fluor-metil-, difluor-metil-, trifluor-metil-, fluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metoxi, NH₂-, NHOH-, NHCN-, (CO)-1-3 szénatomos alkil-csoport, -CH=NOR⁷, -(C=NH)NR⁷R⁸ általános képletű csoport, -CONH₂-, -SH, -S-(1-3 szénatomos alkil)-, -SO₂NH₂, -SONH₂, 1-3 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 2-3 szénatomos alkenil-, 2-3 szénatomos alkinil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, -O(CO)-(1-3 szénatomos alkil), -NH-(1-3 szénatomos alkil), -N(1-2 szénatomos alkil)₂, -NH(CO)-(1-3 szénatomos alkil), -CONH-(1-3 szénatomos alkil), -CON-(1-3 szénatomos alkil)₂, -SO-(1-3 szénatomos alkil), -SO₂-(1-3 szénatomos alkil), -SO₂NH(1-3 szénatomos alkil), -SO₂N(1-3 szénatomos alkil)₂, -SONH(1-3 szénatomos alkil), -SON(1-3 szénatomos alkil)₂ általános képletű csoport, ahol bármelyik 1-2 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkil-, 2-3 szénatomos

alkenil- vagy 2-3 szénatomos alkinilcsoport adott esetben az egyik szénatomon egy vagy több J-csoporttal szubsztituált; n értéke 1, 2 vagy 3, ahol az R^1 fenti definíciója azonos vagy eltérő;

R^2 , R^3 és R^4 egy gyűrűn lévő szénatomhoz kapcsolódik, és egymástól függetlenül választható az alábbiak közül: hidrogén-, halogénatom, nitro-, -CHO, -(0-6 szénatomos alkil)-CN, -O-(1-6 szénatomos alkil)-CN csoport, -(0-6 szénatomos alkil)-OR⁷, -O-(1-6 szénatomos alkil)-OR⁷ általános képletű csoport, fluor-metil-, difluor-metil-, trifluor-metil-, fluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metoxi-csoport, -(0-6 szénatomos alkil)-NR⁷R⁸, -O-(1-6 szénatomos alkil)-NR⁷R⁸, -O-(1-6 szénatomos alkil)-O-(1-6 szénatomos alkil)-NR⁷R⁸ általános képletű csoport, -NHOH csoport, -NR⁷R⁸ általános képletű csoport, -NHCN, -(CO)-1-3 szénatomos alkil csoport, -CH=NOR⁷, -(C=NH)NR⁷R⁸, -(0-6 szénatomos alkil)-CO₂R⁷, -O-(1-6 szénatomos alkil)-CO₂R⁷, -(0-6 szénatomos alkil)-CONR⁷R⁸, -O-(1-6 szénatomos alkil)-CONR⁷R⁸, -(0-6 szénatomos alkil)NR⁷(CO)R⁷, -O(CO)NR⁷R⁸, -NR⁷(CO)OR⁷, -NR⁷(CO)NR⁷R⁸, -O(CO)OR⁷, -O(CO)R⁷, -(0-6 szénatomos alkil)-COR⁷, -O(1-6 szénatomos alkil)-COR⁷, -NR⁷(CO)(CO)R⁷, -NR⁷(CO)(CO)NR⁷R⁸, -SR⁷, -(0-6 szénatomos alkil)-(SO₂)NR⁷R⁸, -O(1-6 szénatomos alkil)-NR⁷(SO₂)R⁸, -O(1-6 szénatomos alkil)-(SO₂)NR⁷R⁸, -(0-6 szénatomos alkil)-(SO)NR⁷R⁸, -O-(1-6 szénatomos alkil)-(SO)NR⁷R⁸, -SO₃R⁷, -(0-6 szénatomos alkil)-NR⁷-(SO₂)NR⁷R⁸, -(0-6 szénatomos alkil)-NR⁷(SO)R⁸, -(0-6 szénatomos alkil)-SO₂R⁷, -(0-6 szénatomos alkil)-SOR⁷ általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos

alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, (0-6 szénatomos alkil)-3-6 szénatomos cikloalkil-, (0-6 szénatomos alkil)-aril-, (0-6 szénatomos alkil)-heterociklikus csoport, ahol bármelyik 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil, 2-6 szénatomos alkinil-, (0-6 szénatomos alkil)-3-6 szénatomos cikloalkil-, (0-6 szénatomos alkil)-aril- vagy (0-6 szénatomos alkil)-heterociklikus csoport adott esetben a szénatomon egy vagy több G-csoporttal szubsztituált, és ahol, ha a fent nevezett heterociklikus csoport egy -NH- csoportot tartalmaz, az a nitrogénatom adott esetben egy Q csoporttal lehet szubsztituált;

m, p és q értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5, ahol R^2 , R^3 és R^4 fenti definíciói lehetnek azonosak vagy eltérők;

R^5 jelentése hidrogénatom, fluor-metil-, difluor-metil-, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, (0-6 szénatomos alkil)-3-6 szénatomos cikloalkil-, -(CO)-1-6 szénatomos alkil csoport, -(1-6 szénatomos alkil)- NR^7R^8 általános képletű csoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, trifluor-metil-csoport;

R^7 , R^8 egymástól függetlenül választható az alábbiak közül: hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, (0-6 szénatomos alkil)-(3-6 szénatomos cikloalkil)-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 0-6 szénatomos alkil-aril-, 0-6 szénatomos alkil-heterociklikus csoport; ahol bármelyik 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, (0-6 szénatomos alkil)-(3-6 szénatomos cikloalkil)-, aromás

vagy heterociklikus csoport adott esetben a szénatomon egy vagy több G csoporttal szubsztituált, ahol R^7 és R^8 együtt 5- vagy 6-tagú heterociklikus csoportot képezhetnek, amely nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott heteroatomokat tartalmaz, ahol, ha a fent nevezett heterociklikus csoport egy NH- csoportot tartalmaz, az a nitrogénatom adott esetben egy Q csoporttal lehet szubsztituált;

G és J egymástól függetlenül választható az alábbiak közül: hidrogén-, halogénatom, nitro-, ciano-, -CHO csoport, $-OR^9$ általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, (0-6 szénatomos alkil)-(3-6 szénatomos cikloalkil)-, fluor-metil-, difluor-metil-, trifluor-metil-, fluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metoxi-csoport, $-NR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9(CO)R^9$, $-O(CO)R^9$, $-COR^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^9R^{10}$, $-(SO)NR^9R^{10}$, $-SO_3R^9$, $-SO_2R^9$, $-SOR^9$ általános képletű csoport;

R^9 és R^{10} egymástól függetlenül választható az alábbiak közül: hidrogénatom és 1-6 szénatomos alkilcsoport, és ahol R^9 és R^{10} együtt 5- vagy 6-tagú heterociklikus csoportot képezhetnek, amelyek nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott heteroatomokat tartalmaznak, ahol, ha a fent nevezett heterociklikus csoport egy -NH- csoportot tartalmaz, az a nitrogénatom adott esetben egy Q csoporttal lehet szubsztituált;

Q az alábbiak közül választható: 1-4 szénatomos alkil-, $-CO-(1-4$ szénatomos alkil)-, $-SO_2-(1-4$ szénatomos alkil), $-(CO)-O-(1-4$ szénatomos alkil), $-CONH_2$, $-CONH(1-4$ szénatomos alkil), $-CON(1-4$ szénatomos alkil) $_2$, benzil- és (benzil-oxi)-karbonil-

—csoport —

nyújt szabad bázisként vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóként.

A találmány további megvalósításai olyan (I) általános képletű vegyületeket nyújtanak, amelyekben X jelentése -(0-2 szénatomos alkil)-U-(0-2 szénatomos alkil)- csoport, ahol bármelyik 1-2 szénatomos alkilcsoport adott esetben egy szénatomon egy vagy több G csoporttal szubsztituált. A találmány egy másik megvalósítása olyan vegyületeket nyújt, amelyekben X jelentése U csoport.

A találmány egy másik megvalósításában A-gyűrű jelentése imidazo[1,2a]pirid-3-il-csoport.

A találmány egy másik megvalósításában B-gyűrű jelentése piridin vagy pirimidin.

A találmány egy további megvalósításában B-gyűrű jelentése pirimidin.

A találmány egy másik megvalósításában C-gyűrű jelentése fenil- vagy piridin-gyűrű.

A találmány egy további megvalósításában C-gyűrű jelentése fenil-gyűrű.

Az alábbiakban soroljuk fel a leírásban és az igénypontokban alkalmazott különféle kifejezések definícióit, hogy leírjuk a találmányt.

A kétségek elkerülése végett tudomásul kell venni, hogy ahol ebben a leírásban egy csoportot úgy minősítünk, hogy „fentebb definiált” vagy „definiált fentebb”, a fent nevezett csoport felöleli az először előforduló és legszélesebb definíciót, vala-

mint az arra a csoportra vonatkozó mindegyik és összes előnyös definíciót.

A kétségek elkerülése végett tudomásul kell venni, hogy ebben a leírásban az „1-6 szénatomos” olyan szénecsoportot jelent, amelyben 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatom van.

Ebben a leírásban az „alkil” kifejezés mind egyenes, mind elágazó láncú alkilcsoportot jelent. A 1-6 szénatomot tartalmazó 1-6 szénatomos alkilcsoport lehet metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, terc-pentil-, neopentil-, hexil- vagy izohexil-csoport. A 1-3 szénatomot tartalmazó 1-3 szénatomos alkilcsoport lehet metil-, etil-, propil- vagy izopropil-csoport. Az 1-2 szénatomot tartalmazó 1-2 szénatomos alkilcsoport lehet metil-, vagy etilcsoport.

Egy hasonló definíció vonatkozik az egyéb gyökökre, például a „fenil-(1-6 szénatomos alkil) csoport” magában foglalja a fenil-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-fenil-etil- és 2-fenil-etil-csoportot.

Abban az esetben, amikor az alul indexelt érték 0, a csoport, amelyre az alul indexelt érték vonatkozik, azt jelenti, hogy a csoport nincsen jelen, vagyis közvetlen kötés van a csoportok között, például az X azon definíciójában, ahol jelentése (0-6 szénatomos alkilcsoport)-U-(0-6 szénatomos alkilcsoport), az alul indexelt érték lehet 0, ami azt jelenti, hogy $X = U$.

A „cikloalkil” csoport kifejezés adott esetben szubsztituált, telített, ciklikus szénhidrogén gyűrűrendszert jelent. A „3-6 szénatomos cikloalkil” csoport lehet ciklopropil-, ciklobutil-,

ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport.

Az „alkenil” csoport kifejezés jelentése egyenes vagy elágazó láncú alkenilcsoport. A 2-6 szénatomos alkenilcsoportnak 2-6 szénatomja és egy kettős kötése van, és lehet vinil-, allil-, propenil-, izopropenil-, butenil-, izobutenil-, krotil-, pentenil-, izopentenil- vagy hexenil-csoport. A 2-3 szénatomos alkenilcsoportnak 2 vagy 3 szénatomja és egy vagy két kettős kötése van, és lehet vinil-, allil-, propenil- vagy izopropenil-csoport.

Az „alkinil”-csoport kifejezés jelentése egyenes vagy elágazó láncú alkinilcsoport. A 2-6 szénatomos alkinilcsoportnak 2-6 szénatomja és egy hármas kötése van, és lehet etinil-, propargil-, butinil-, izobutinil-, pentenil-, izopentenil- vagy hexinil-csoport. A 2-3 szénatomos alkinilcsoportnak 2 vagy 3 szénatomja és egy hármas kötése van, és lehet etinil- vagy propargil- (2-propinil-) csoport.

Az „1-3 szénatomos alkoxi” csoport lehet egyenes vagy elágazó láncú, és lehet metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy izopropoxi-csoport.

A „halogén” vagy „halogénatom” kifejezés jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

Az „aromás csoport” kifejezés jelentése egy adott esetben szubsztituált monociklikus vagy biciklikus szénhidrogén gyűrűrendszer, amely legalább egy telítetlen aromás gyűrűt tartalmaz. Az „aromás gyűrű” kondenzálhat egy 5-7 szénatomos cikloalkil gyűrűvel, hogy biciklikus szénhidrogén gyűrűrendszert képezzenek. Az „aromás csoport” kifejezés alkalmas példái a fenil-,

naftil-, indanil- és tetralinil-csoportok.

Az 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű egy, két vagy három heteroatomot tartalmaz, nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választva, és lehet furil-, imidazolil-, izoxazolil-, izotiazolil-, oxazolil-, pirazinil-, pirazolil-, piridazinil-, piridil-, pirimidil-, pirrolil-, tiazolil- vagy tienil-csoport.

A „heterociklikus csoport” kifejezés jelentése telített, részben telített vagy telítetlen, mono- vagy biciklikus gyűrű, amely 4-12 atomot tartalmaz, amelyek közül legalább egy heteroatomot nitrogén-, kén- vagy oxigénatom közül választunk, amely — hacsak másképpen nem közöljük — szén vagy nitrogén kötésű, ahol a CH_2 -csoport adott esetben egy CO -csoporttal helyettesíthető, egy gyűrűn lévő nitrogénatom adott esetben egy 1-6 szénatomos alkilcsoportot hordozhat és egy kvaterner vegyületet képez, vagy egy gyűrűn lévő nitrogénatom és/vagy kénatom adott esetben oxidálódhat és N-oxidot, szulfoxidot és/vagy szulfont képez. A „heterociklikus csoport” kifejezés alkalmas példái a morfolinil-, piperidil-, piridil-, piranil-, pirrolil-, izotiazolil-, indolil-, kinolil-, tienil-, 1,3-benzo-dioxolil-, tiadiazolil-, piperazinil-, tiazolidinil-, pirrolidinil-, tior-morfolino-, pirrolinil-, homopiperazinil-, 3,5-dioxa-piperidinil-, tetrahidropiranil-, imidazolil-, pirimidil-, pirazinil-, piridazinil-, izoxazolil-, N-metil-pirrolil-, 4-piridon-, 1-izokinolon-, 2-pirrolidon-, 4-tiazolidon-, piridin-N-oxid és kinolin-N-oxid-csoport. Különösen, egy „heterociklikus csoport” lehet telített, részben telített vagy telítetlen, mono- vagy biciklikus, amely 5 vagy 6 atomot tartalmaz, amelyek közül legalább egy

heteroatom, amelyet nitrogén-, kén- vagy oxigénatom közül választunk, amely lehet — hacsak másképpen nem közöljük — szén vagy nitrogén kötésű, ahol egy CH_2 -csoport adott esetben egy CO-csoporttal lehet helyettesítve, egy gyűrűn lévő nitrogénatom adott esetben egy 1-6 szénatomos alkilcsoportot hordozhat és egy kvaterner vegyületet képez, vagy egy gyűrűn lévő nitrogénatom és/vagy kénatom adott esetben oxidálódik és N-oxidot és/vagy szulfoxidot vagy szulfont képez. Ahol az opcionális szubsztituenseket az „egy vagy több” csoportokból választjuk, tudomásul kell venni, hogy ez a definíció magában foglalja az összes szubsztituenst, amelyet a specifikált csoportok egyikéből választunk, vagy a szubsztituenseket két vagy több specifikált csoportból választjuk.

A találmány szerinti vegyület alkalmas, gyógyszerészetileg elfogadható sója lehet például egy szerves vagy szervetlen sav, például sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, trifluor-ecetsav, citrom- vagy maleinsav sója. Továbbá, a találmány szerinti vegyület alkalmas, gyógyszerészetileg elfogadható sója lehet például egy alkálifémsó, egy alkáliföldfémsó, egy ammóniumsó vagy egy szerves bázissal képzett só, amely élettanilag elfogadható kation nyújt.

Néhány (I) általános képletű vegyületnek lehetnek királis centrumai és/vagy geometriai izomer centrumai (E- és Z-izomerek), és tudomásul kell venni, hogy a találmány az összes ilyen optikai, diasztereomer és geometriai izomert magában foglalja.

A találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek bármilyen és összes tautomer formája.



A találmány egy másik megvalósítását jelentik az alábbi vegyületek:

2-[4-(4-morfolino-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,

2-[4-(4-N,N-dietilkarbamoil-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,

2-[4-(4-metil-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,

2-[4-(4-ciano-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,

2-[4-(3-klór-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,

2-[4-(3-etoxi-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,

2-(4-benzoil-anilino)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,
(±)-2-[4-(hidroxi-fenil-metil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,

2-[4-(1-oxo-2-fenil-etil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,

2-(3-benzoil-anilino)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,

2-[4-(1H-indol-6-il-karbonil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,

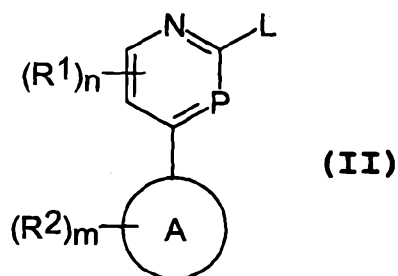
2-[4-(4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il-karbonil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,

2-[4-(1,3-tiazol-2-il-karbonil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin.

Előállítási eljárások

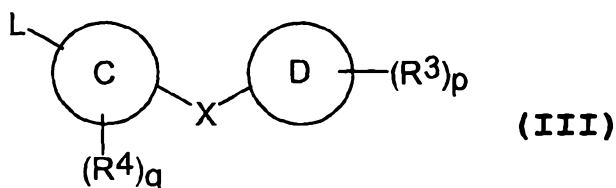
A találmány egy másik szempont szerint eljárást nyújt az (I) általános képletű vegyületek szabad bázisként vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sóként való előállítására. Az eljárás (amelyben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, A-gyűrű, B-gyűrű, C-gyűrű, D-gyűrű jelentése, m, p, q és n értéke — hacsak másképpen nem közöljük — az (I) általános képletnél fentebb megadott, és a B-gyűrű pirimidin vagy piridin, ahol P jelentése nitrogénatom vagy $=CR^1$ - általános képletű csoport) az alábbiakból áll:

a) egy



általános képletű pirimidin vagy piridin — amelyben

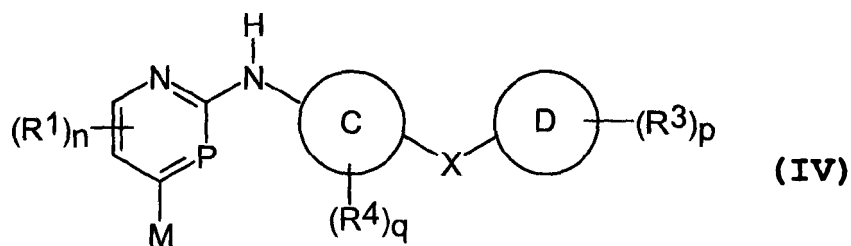
L jelentése amino- vagy kilépő csoport — reagáltatása egy



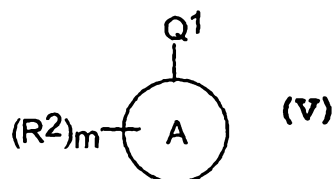
általános képletű vegyülettel — amelyben

L jelentése amino- vagy kilépő csoport;

b) egy



általános képletű pirimidin vagy piridin reagáltatása egy

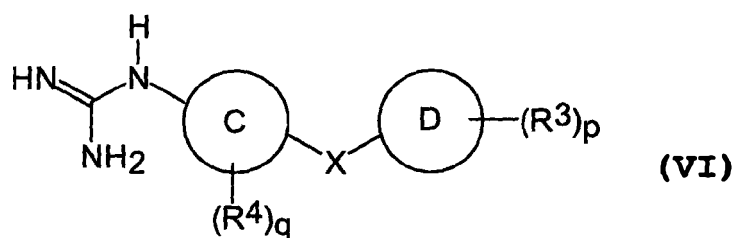


általános képletű vegyülettel — amelyben

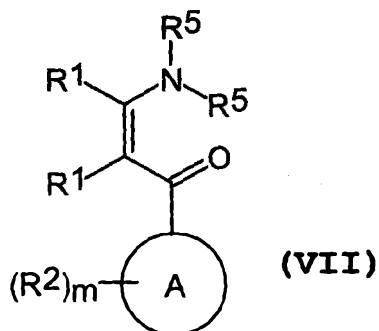
M és Q¹ egyike egy E kilépő csoport,

a másik pedig egy Y fém-csoport; vagy

c) amikor P jelentése nitrogénatom, egy



általános képletű vegyület reagáltatása egy



általános képletű vegyülettel — amelyben

R⁵ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport; és

R¹ jelentése fentebb megadott;

és ezután, szükség esetén:

i) egy (I) általános képletű vegyület átalakítása egy másik (I) általános képletű vegyületté, például X-et redukálva — amikor X jelentése -CO- csoport — -C(OR⁵)R⁶ általános képletű csoporttá, ahol R⁵ = R⁶ = hidrogénatom;

ii) minden védőcsoport eltávolítása; és



iii) a szabad bázis vagy gyógyszerészetileg elfogadhat só képzése.

L jelentése aminocsoport vagy kilépő csoport. Alkalmas kilépő csoport például egy halogénatom, szulfoniloxi-csoport vagy egy tioéter, például klór-, brómatom, metánszulfoniloxi-csoport vagy toluol-4-szulfoniloxi-csoport vagy egy tio-metil-éter. Az egyik L aminocsoport, a másik pedig kilépő csoport.

Alkalmas E kilépő csoport például egy halogénatom vagy szulfoniloxi-csoport, például bróm-, jódatom vagy trifluor-metánszulfoniloxi-csoport.

Alkalmas Y fém-csoport például a réz, lítium vagy organobór reagens, így $-B(OH)_2$, $-B(OPr^i)_2$ vagy $-B(Et)_2$ vagy egy organoón vegyület, például $SnBu_3$, egy organoszilícium vegyület, így $-Si(Me)F_2$, egy organocirkónium vegyület, így cirkónium-triklorid ($ZrCl_3$), egy organoalumínium vegyület, így alumínium-dietil [$-AlEt_2$], egy organomagnézium vegyület, így $-MgBr$, egy organocink vegyület, így $-ZnCl$, vagy egy organohigany vegyület, így $-HgBr$.

A fenti reakciók alkalmas reakció körülményei az alábbiak:

a) Egy (II) általános képletű és egy (III) általános képletű vegyület reagáltatható egymással:

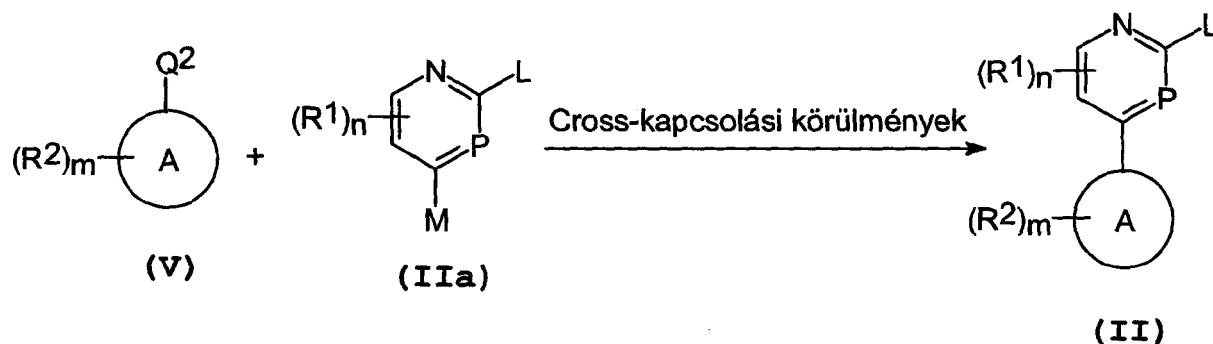
i) egy alkalmas oldószer, például keton, így aceton, vagy egy alkohol, így etanol vagy butanol, vagy egy aromás szénhidrogén, így toluol vagy N-metil-pirrolidinm jelenlétében, adott esetben egy alkalmas bázis, például egy szervetlen bázis, így kálium-karbonát, vagy egy szerves bázis, így trietil-amin vagy nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid jelenlétében, vagy adott esetben egy alkalmas sav, például szervetlen sav, így sósav vagy kénsav,

vagy egy szerves sav, így ecetsav vagy hangyasav, vagy egy alkalmas Lewis-féle sav jelenlétében, 0 °C és az oldószer forrpointja közötti hőmérsékleten, előnyösen visszafolyató hűtő alatt; vagy

ii) egy alkalmas palládium katalizátor, így PdX_2 , $\text{L}^a\text{Pd}(\text{O})$ vagy L^a_2PdX_2 jelenlétében, ahol X jelentése halogénatom, így klór- vagy brómatom, és L^a jelentése egy alkalmas ligandum, így trifenil-foszfin, tri-o-tolil-foszfin, trifuril-foszfin, trifenil-arzin vagy dibenzilidén-aceton, és egy L^b ligandummal vagy anélkül, amely lehet trifenil-foszfin, tri-o-tolil-foszfin, trifuril-foszfin, 2,2'-bisz(difenil-foszfino)-1,1'-binaftalin (akár racémát, akár enantiomer), vagy trifenil-arzin, egy alkalmas oldószerben, amely lehet dioxán, tetrahidrofurán, toluol, benzol, N-N-dimetilformamid vagy xilol, egy alkalmas bázis, így cézium-karbonát, nátrium-terc-butoxid vagy lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid jelenlétében, és a reakció +20 °C és +150 °C közötti hőmérsékleten mehet végbe.

A (II) általános képletű vegyületek az 1. reakcióvázlat szerint állíthatók elő.

1. reakcióvázlat



ahol

M és Q^2 jelentése kilépő csoport,

K jelentése egy alkalmas kilépő csoport (például 1-6 szénatomos alkanooiloxi-csoport),

R¹ és R² jelentése fentebb megadott,

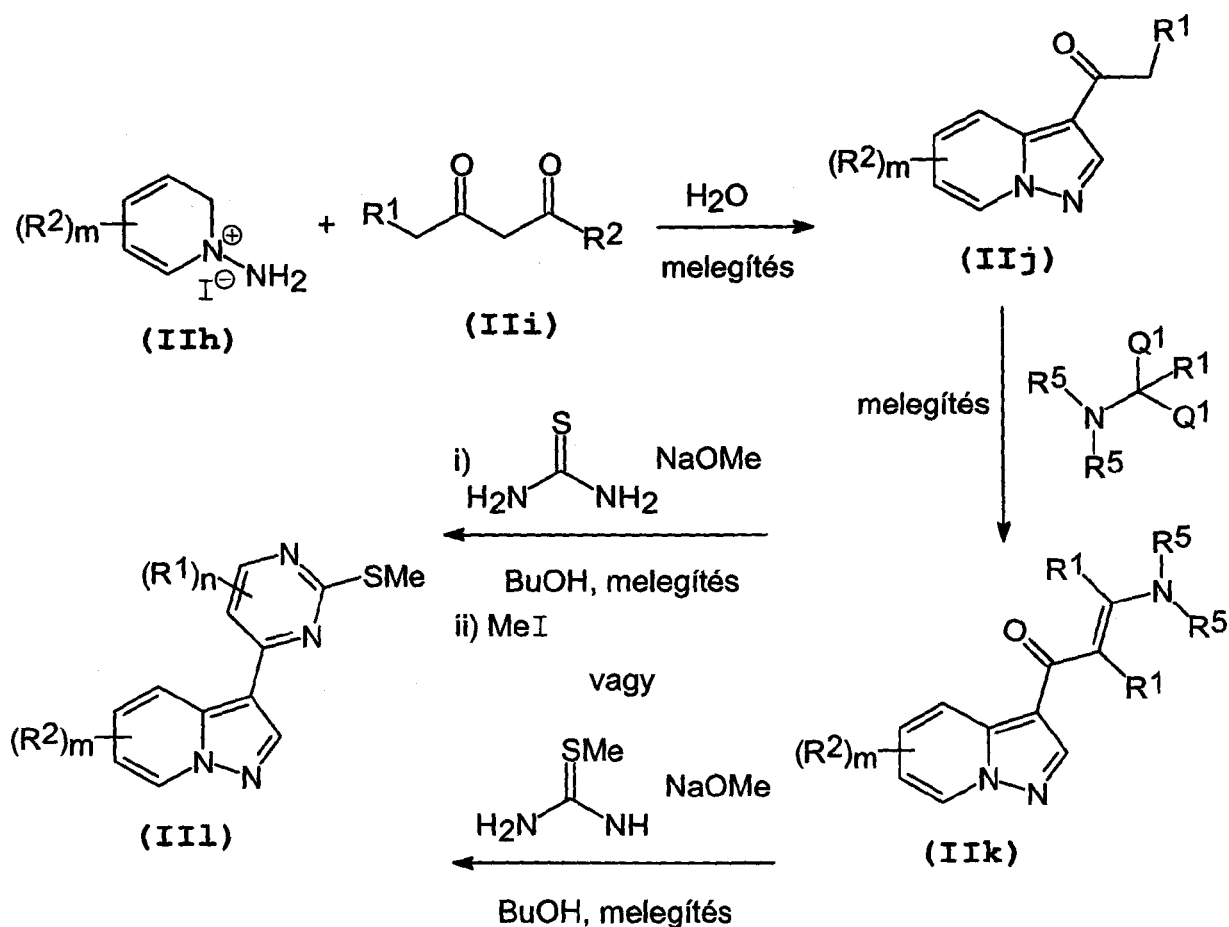
m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

Q¹ jelentése alkalmas kilépő csoport (például 1-6 szénatomos alkoxi-csoport), és

R⁵ jelentése fentebb megadott.

Amikor az A-gyűrű pirazolo[2,3a]pirid-3-il-csoport és P jelentése nitrogénatom a (II) általános képletű vegyületben, akkor a 3. reakcióvázlat szerint állítható elő.

3. reakcióvázlat

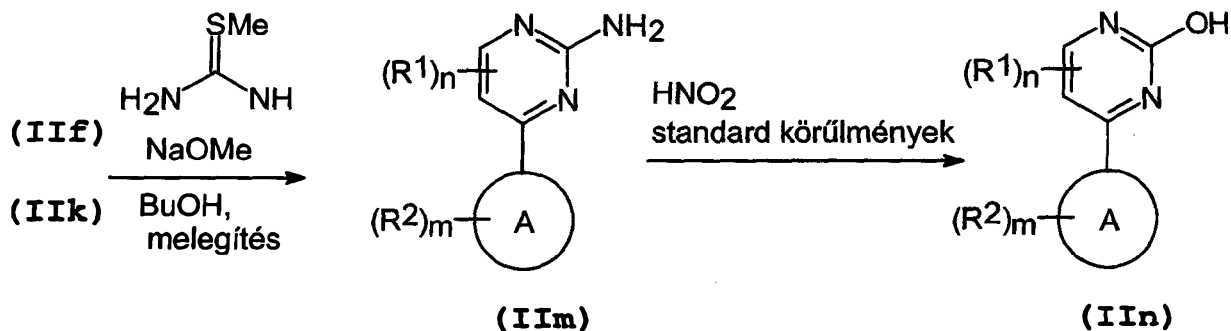


amelyben

Q¹, R¹, R² és R⁵ jelentése fentebb megadott.

A (IIIf) vagy (IIk) általános képletű vegyületek tovább módosíthatók (IIIn) általános képletű vegyületekké.

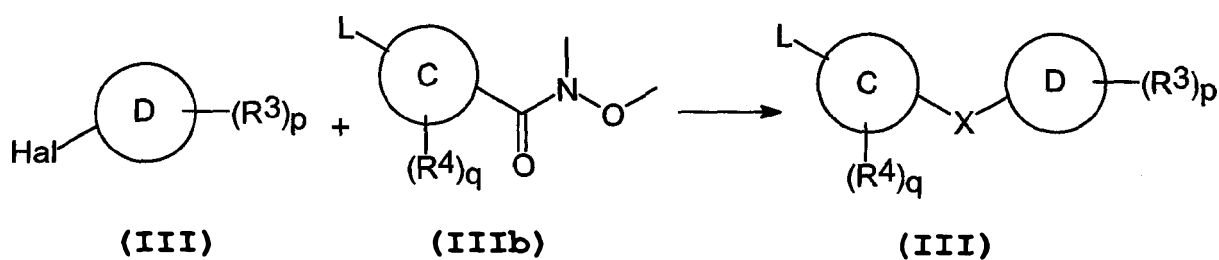
4. reakcióvázlat



A szakterületen járatosak értik, hogy a (IIIn) általános képletű vegyületek a szakterületen ismert, szokásos funkcionális csoport módosítási reakciókkal tovább módosíthatók olyan (II) általános képletű vegyületekké, amelyekben L jelentése a fentebb megadott.

A (III) általános képletű vegyületek, amelyekben X jelentése -CO- csoport, az 5. reakcióvázlat szerint állíthatók elő,

5. reakcióvázlat



egy (IIIa) általános képletű vegyületnek — ahol a Hal jelentése klór-, bróm- vagy jódatom — egy fém-halogén kicserélési reakciójával, egy megfelelő, vízmentes oldószerben, így tetrahidrofuranban vagy dietil-éterben, alkalmas alkil-lítiumot vagy fémet, például butil-lítiumot, lítiumot vagy magnéziumforgácsot, alkalmazva; majd ezt követően egy (IIIb) általános képletű vegyület-

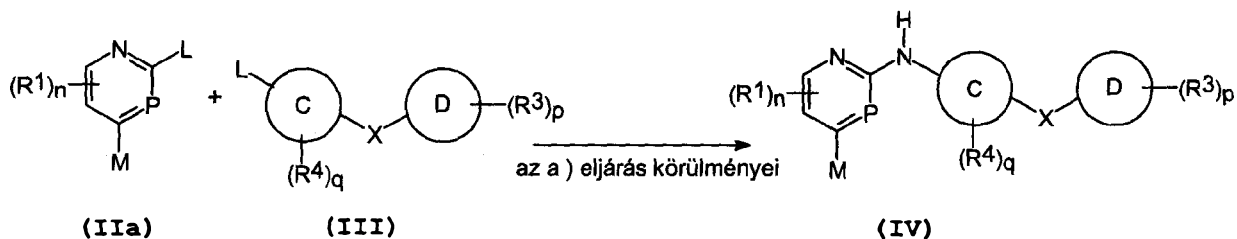
tel végzett reakcióval, ahol L jelentése fentebb megadott.

A (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIh), (IIi), (IIIa) és (IIb) általános képletű vegyületek a kereskedelembe beszerezhetők, vagy ismertek a szakirodalomból, vagy a szakterületen ismert eljárásokkal előállíthatók.

b) A (IV) általános képletű és (V) általános képletű vegyületek reagáltathatók egymással, standard Cross-kapcsolási körülmények mellett. Ezek példái végbemennek egy katalizátor, például a fém-katalizátor, így tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0), palládium(II)-klorid, palládium(II)-bromid, nikkel(II)-klorid, nikkel(II)-bromid vagy bisz(trifenil-foszfin)-nikkel(II)-klorid, jelenlétében, egy alkalmas, inert oldószer vagy hígítószer, például tetrahidrofuran, 1,4-dioxán, 1,2-dimetoxi-etán, benzol, toluol, xilol, metanol vagy etanol jelenlétében. A reakció előnyösen hajtható végre egy alkalmas bázis, például nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát, piridin, 4-dimetil-aminopiridin, trietil-amin vagy morfolin jelenlétében, és alkalmasan például a 10 és 250 °C, előnyösen a 60 és 120 °C közötti hőmérséklet-tartományban.

A (IV) általános képletű vegyületek a 6. reakcióvázlat szerint állíthatók elő. Az egyik L aminocsoport, a másik L pedig kilépő csoport.

6. reakcióvázlat



Az (V) általános képletű vegyületek beszerezhetők a kereske-



delemben, vagy ismertek a szakirodalomban, vagy a szakterületen ismert, standard eljárásokkal állíthatók elő.

c) A **(VI)** általános képletű és a **(VII)** általános képletű vegyületek reagáltathatók egymással egy alkalmas oldószer, így N-metil-pirrolidinon vagy butanol jelenlétében, a 100 és 200 °C, előnyösen a 150 és 170 °C közötti hőmérséklet tartományban. A reakció előnyösen hajtható végre egy alkalmas bázis, például nátrium-metilát vagy kálium-karbonát jelenlétében.

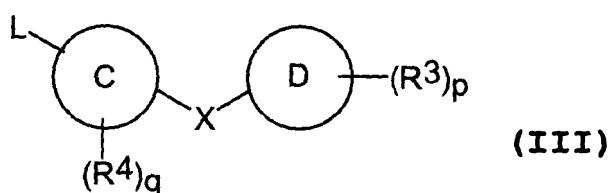
A **(VI)** és **(VII)** általános képletű vegyületek beszerezhetők a kereskedelembe, vagy ismertek a szakirodalomban, vagy a szakterületen ismert standard eljárásokkal állíthatók elő, vagy a **(VII)** általános képletű vegyületek előállíthatók egy ahhoz hasonló eljárással, mint amilyent, fentebb leírtunk a **(IIf)** és **(IIk)** általános képletű vegyületeknél.

Tudomásul kell venni, hogy a találmány szerinti vegyületekben bizonyos különböző gyűrű szubsztituensek bevihetők szokásos aromás szubsztitúciós reakciókkal vagy előállíthatók a szokásos funkcionális csoport módosításokkal, akár a fent említett eljárások előtt, akár közvetlenül azok után, és mint ilyenek a találmány szerinti eljárások részeinek tekintendők. Az ilyen reakciók és módosítások közé tartozik például egy szubsztituens bevitele egy aromás szubsztitúciós reakcióval, a szubsztituensek redukálása, a szubsztituensek alkilezése és a szubsztituensek oxidálása. A szakterületen jól ismertek az ilyen eljárásokhoz szolgáló reagensek és reakció körülmények. Az aromás szubsztitúciós reakciók különleges példái közé tartozik egy nitrocsoport bevitele tömény salétromsav alkalmazásával, egy acilcsoport be-

vitele például egy savhalogenid és Lewis-sav (így alumínium-triklorid) alkalmazásával Fridel-Crafts-féle körülmények mellett; egy alkilcsoport bevitele egy alkil-halogenid és Lewis-sav (így alumínium-triklorid) alkalmazásával Friedel-Crafts-féle körülmények mellett; és egy halogénatom bevitele. A módosítások különleges példái közé tartozik egy nitrocsoport aminocsoporttá történő redukálása, például nikkel-katalizátoron végzett katalitikus hidrogénezéssel, vagy vassal végzett reagáltatás sósav jelenlétében melegítéssel; egy alkil-tiocsoport alkil-szulfinil- vagy alkil-szulfonil-csoporttá történő oxidációja. Azt is tudomásul kell venni, hogy az itt említett reakciók némelyikénél szükséges/kívánatos lehet, hogy megvédjük a vegyületekben lévő bármilyen érzékeny csoportot. Azok az esetek, amelyeknél a védelem szükséges vagy kívánatos, a védelem kialakításához alkalmas eljárások ismertek a szakterületen járatosak előtt. A szokásos gyakorlattal összhangban a szokásos védőcsoportok alkalmazhatók [Green et al. Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, (1999)]. A védőcsoportok a szintézis bármelyik alkalmas szakaszánál eltávolíthatók a szakterületen ismert és szokásos eljárások alkalmazásával.

Intermedierek

A találmány tárgyát képezik továbbá a



általános képletű vegyületek, amelyben X, a C-gyűrű, a D-gyűrű,

R^3 , R^4 jelentése, p és q értéke az (I) általános képletű vegyületnél fentebb megadott, és L jelentése amino- vagy kilépő csoport. Az X további jelentése $-CO-$ csoport vagy $-C(OR^5)R^6-$ általános képletű csoport, és a C -gyűrű jelentése fenilcsoport.

Példák

Az alábbi példák leírják, de nem korlátozzák a találmányt, és hacsak másképpen nem közöljük:

- (i) a hőmérsékletet Celsius fokban ($^{\circ}C$) adjuk meg;
- (ii) a szerves oldatokat vízmentes magnézium-szulfáton vagy vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk;
- (iii) a kromatográfia szilikagélen végzett flash-kromatográfiát jelent; a vékonyréteg-kromatográfiát (TLC) szilikagél lemezeken végezzük;
- (iv) általában a reakció lefolyását TLC-vel követjük nyomon, és a reakcióidőket csak szemléltetés céljából adjuk meg;
- (v) a végtermékeknek kielégítő proton- és/vagy szén-magmágneses rezonancia (NMR) spektrumi és/vagy tömegspektrum adatai vannak;
- (vi) a kitermeléseket csak szemléltetés céljából adjuk meg, és ezek szükségszerűen nem azok, amelyek gondos eljárás-fejlesztéssel nyerhetők; az előállításokat megismételtük, ha több anyagra volt szükség;
- (vii) amikor megadjuk, az NMR adatok a protonra vonatkozó delta értékek formájában vannak, rész/millió részben (ppm) megadva, tetrametil-szilánhoz (TMS), mint belső standardhoz viszonyítva, 300 vagy 400 MHz-nél meghatározva, perdeuterio-dimetil-szulfoxid ($DMSO-d_6$) vagy deuterio-kloroformot ($CDCl_3$) alkalmazva oldószerként, hacsak másképpen nem jelöljük;

- (viii) a kémiai jelöléseknek a szokásos a jelentése; SI egységeket és jelöléseket alkalmaztunk;
- (ix) az oldószerarányokat térfogat/térfogatban (v/v) adjuk meg; és
- (x) a tömegspektrumokat 70 elektronvolt energiával futtattuk, kémiai ionizációs (CI) üzemmódban; ahol jelöltük, ott az ionizációt elektron-ütköztetéssel (EI), gyorsatom bombázással (FAB) vagy elektropray-jel (EPS) végeztük; ha nem jelöltük másképpen, az m/z-re adjuk meg az értékeket; általában csak ionokat közölünk, amelyek az anya tömeget jelölik;
- (xi) hacsak másképpen nem jelöltük, az aszimmetrikus, szubsztituált szén- és/vagy kénatomot tartalmazó vegyületeket nem resolváltuk.

1. példa:

2-[4-(4-Morfolino-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-pirimidin

31 mg (0,32 mmol) nátrium-terc-butoxid, 3 mg (0,013 mmol) palládium-acetát és 11 mg (0,018 mmol) (S)-BINAP 2 ml toluollal készült elegyét 0,5 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. 58 mg (0,27 mmol) 2-amino-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin 4 ml toluollal és 79 mg (0,23 mmol) 4-bróm-4'-morfolino-benzofenonnal készült meleg szuszpenzióját hozzáadjuk, és az elegyet 4 órán át 100 °C-on melegítjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot megoszlatjuk metilén-diklorid és víz között. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk (magnézium-szulfát), és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, kloroform/etanol elegyet

(98:2) alkalmazva eluensként, és így sárga, szilárd anyagként 25 mg (23 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspont (bomlás közben): >237 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,18 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 10,1 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,19 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 3,76 (s, 4H), 3,33 (s, 4H).

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 193,0, 159,4, 157,6, 157,3, 153,9, 148,3, 144,3, 139,3, 131,9, 131,1, 131,0, 129,7, 127,5, 127,4, 121,3, 118,2, 117,7, 114,2, 113,3, 108,4, 66,2, 47,2.

MS (TSP) m/z 477, (M+1).

2. példa:

2-[4-(4-N,N-Dietil-karbamoil-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin

56 mg (0,26 mmol) 2-amino-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin, 95 mg (0,26 mmol) 4-(4-bróm-benzoil)-N,N-dietil-benzamid, 120 mg (0,37 mmol) cézium-karbonát, 3 mg (0,013 mmol) palládium-acetát és 12 mg (0,020 mmol) (S)-BINAP 2,5 ml N,N-dimetil-formamiddal készült elegyét nitrogénáramban, 6 órán át 100 °C-on kevertetjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot megoszlatjuk metilén-diklorid és víz között. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk (magnézium-szulfát), majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, kloroform/etanol elegyet (98:2) alkalmazva eluensként, és így sárga, szilárd anyagként 29 mg (22 %)

cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspont: 172-174 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,88 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,91-7,74 (m, 7H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,35, 3,20 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 3H), 1,20-1,05 (m, 3H).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 194,9, 170,4, 159,1, 157,6, 157,5, 148,8, 144,0, 138,8, 138,4, 131,9, 130,9, 129,9, 128,8, 126,9, 126,2, 121,5, 118,4, 118,0, 113,8, 108,8, 43,3, 39,3, 104,3, 12,9.

MS (ESP) m/z 491 ($M+1$).

3. példa:

2-[4-(4-Metil-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin

A cím szerinti vegyületet 2-amino-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidinből és 4-bróm-4'-metil-benzofenonból állítjuk elő, a 2. példa általános eljárása szerint. A nyers terméket szilika-gélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, kloroform/etanol elegyet (98:2) alkalmazva eluensként, és így sárga, szilárd anyagként 52 mg (17 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspont: 238,9-239,2 °C.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,15-1,013 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,79-7,74 (m, 3H), 7,63 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,35 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 7,16 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H).

^{13}C NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 194,4, 159,4, 157,7, 157,4, 148,4, 145,1, 142,7, 139,4, 135,5, 131,5, 130,1, 129,9, 129,3, 127,5, 121,3, 118,2, 117,8, 114,2, 108,6, 21,5.

MS (TSP) m/z 406 ($M+1$).

4. példa:**2-[4-(4-Ciano-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin**

A cím szerinti vegyületet 2-amino-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidinből és 4-bróm-4'-ciano-benzofenonból állítjuk elő, a 2. példa általános eljárása szerint. A nyers terméket úgy tisztítjuk, hogy vízzel, dietil-éterrel, etil-acetáttal és végül metilén-dikloriddal mossuk, így sárga, szilárd anyagként 184 mg (63 %) terméket nyerünk. Olvadáspont (bomlás közben): >230 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,18 (d, $J=6,98$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 8,00 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,81-7,78 (m, 3H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,19 (t, $J=6,7$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 194,8, 160,9, 159,0, 158,8, 149,8, 148,0, 143,9, 140,8, 134,2, 133,3, 131,4, 131,3, 129,9, 128,9, 122,7, 120,1, 119,8, 119,1, 115,7, 115,6, 110,0.

MS (ESP) m/z 417 (M+1).

5. példa:**2-[4-(3-Klór-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin**

A cím szerinti vegyületet 2-amino-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidinből és 4-bróm-3'-klór-benzofenonból állítjuk elő, a 2. példa általános eljárása szerint. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, kloroform/etanol elegyet (98:2) alkalmazva eluensként, és így sárga, szilárd anyagként 51 mg (21 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspont: 194,7-196,7 °C.



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,26 (s, 1H), 10,17 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,54 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,83-7,79 (m, 3H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,21 (t, $J=6,9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 193,2, 159,3, 157,7, 157,4, 148,4, 145,7, 140,4, 139,4, 133,7, 132,0, 131,8, 129,8, 129,1, 129,0, 128,3, 127,6, 121,3, 118,3, 117,8, 114,3, 108,8.

MS (ESP) m/z 426 ($m+1$).

6. példa:

2-[4-(3-Etoxi-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin

A cím szerinti vegyületet 2-amino-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidinből és 4-bróm-3'-etoxi-benzofenonból állítjuk elő, a 2. példa általános eljárása szerint. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, kloroform/etanol elegyet (98:2) alkalmazva eluensként, és így sárga, szilárd anyagként 0,11 g (48 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspont: 197,3-197,5 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,21 (s, 1H), 10,17 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,82-7,79 (m, 3H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,47 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 3H), 4,10 (q, $J=6,8$ Hz, 2H), 1,36 (t, $J=6,9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 194,4, 159,4, 157,6, 157,4, 148,4, 145,4, 139,7, 139,4, 131,6, 129,9, 129,8, 129,8, 127,5, 122,0, 121,3, 118,6, 118,2, 117,8, 114,8, 114,2, 108,6, 63,6, 15,0.

MS (ESP) m/z 436 ($M+1$).

7. példa:**2-(4-Benzoil-anilino)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin**

A cím szerinti vegyületet 2-amino-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidinből és 4-bróm-benzofenonból állítjuk elő, az 1. példa általános eljárása szerint, cézium-karbonátot alkalmazva bázisként és trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládiumot palládium forrásként. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, kloroform/etanol elegyet (95:5) alkalmazva eluensként, és így sárga, szilárd anyagként 0,14 g (58 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspont (bomlás közben): 249-255 °C.

MS (TSP) m/z 392, (M+1).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1H), 10,35 (d, J=6,8 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,67 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,98 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,76 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,47 (m, 1H).

8. példa:**(±)-2-[4-(Hidroxi-fenil-metil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin.**

9 mg (0,24 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát](1-)-ot adunk hozzá egy adagban 27 mg (0,069 mmol) 2-(4-benzoil-anilino)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin 2 ml metanollal készült szuszpenziójához. Az elegyet 63 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. 5 ml 1 M sósavoldatot adunk hozzá, és az elegyet további 15 percen át kevertetjük. Az oldószer vákuumban történő ledesztillálása után, a maradékot vízben szuszpendáljuk és kloroformmal extraháljuk. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist szárítjuk (magnézium-szulfát) és az oldószert vákuumban



ledesztilláljuk. A nyers terméket szilikagélen kromatografáljuk kloroform/etanol elegyet (95:5) alkalmazva eluensként, és így halvány sárga, szilárd anyagként 24 mg (88 %) terméket nyerünk. Olvadáspont: 213-216 °C.

MS (TSP) m/z 394 (M+1).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,87 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (d, $J=5,48$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,14 (m, 4H), 7,04 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,51 (s, 1H).

9. példa:

2-[4-(1-Oxo-2-fenil-etil)-anilino]-4(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin

A cím szerinti vegyületet 2-amino-4-(imidazo[1,2-a])piridin-3-il)-pirimidinből és benzil-4-bróm-fenil-ke-tonból állítjuk elő, a 2. példa általános eljárása szerint. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, kloroform/etanol elegyet (98:2) alkalmazva eluensként, ezután acetonitrilből átkristályosítjuk, és így fehéres, szilárd anyagként 30 mg (10 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspont (bomlás közben): 225-228 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,15 (széles s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,95 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,32 (7,16 (m, 6H), 4,33 (s, 2H).

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 195,8, 158,9, 157,2, 156,9, 148,0, 145,0, 138,9, 135,5, 129,7, 129,5, 129,3, 129,2, 128,2, 127,1, 126,3, 120,9, 117,9, 117,3, 113,8, 108,2, 44,3.

MS (ESP) m/z 406 (M+1).

**10. példa:*****2-(3-Benzoil-anilino)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin.***

0,146 g (0,60 mmol) 2-metilszulfanil-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin és 0,238 g (1,21 mmol) 3-amino-benzofenon 2,5 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk 0,061 g (1,52 mmol) nátrium-hidridet, és az elegyet 4 órán át 130 °C-on melegítjük. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot vízben oldjuk, és a kapott szilárd anyagot vízzel és kloroformmal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, kloroform/etanol elegyet (9:1) alkalmazva eluensként, és így sárga, szilárd anyagként 0,028 g (12 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspont (bomlás közben): 237-246 °C.

MS (TSP) m/z 392 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (d, J=6,3 Hz, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,78 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,55 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H).

11. példa:***2-[4-(1H-Indol-6-il-karbonil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin.***

A cím szerinti vegyületet 2-amino-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidinből és (4-bróm-fenil)-(1H-indol-5-il)-metanonból állítjuk elő, az 1. példa általános eljárása szerint, cézium-karbonátot alkalmazva bázisként és trisz(dibenzilidén-aceton)-

-dipalládiumot palládium forrásként. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, kloroform/etanol elegyet (95:5) alkalmazva eluensként, és így sárga, szilárd anyagként 0,021 g (25 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspont (bomlás közben): 173-178 °C.

MS (TSP) m/z 431 ($M+1$).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,58 (br s, 1H), 10,27 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,62 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,57 (dd, $J=8,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J=6,7$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J=2,7$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100,5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 195,1, 159,5, 157,7, 157,4, 148,4, 144,5, 139,4, 135,3, 131,4, 131,1, 130,8, 129,8, 129,6, 127,5, 121,3, 120,8, 120,1, 118,2, 117,8, 114,9, 114,3, 108,5, 101,9.

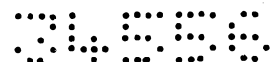
12. példa:

2-[4-(4,5-Dihidro-1H-pirazol-4-il-karbonil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin

A cím szerinti vegyületet 2-amino-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidinből és (4-bróm-fenil)-(1H-pirazol-4-il)-metanonból állítjuk elő, az 1. példa általános eljárása szerint, kálium-terc-butoxidot alkalmazva bázisként. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk kloroform/etanol elegyet (95:5) alkalmazva eluensként, és így sárga, szilárd anyagként 0,020 g (8 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspont (bomlás közben): 229-232 °C.

MS (TSP) m/z 382 ($M+1$).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,27 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 10,21 (s,



1H), 8,76 (s, 1H), 8,62 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,30 (br s, 2H), 8,03 (m, 5H), 7,89 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,29 (m, 1H).

13. példa:

2-[4-(1,3-Tiazol-2-il-karbonil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-pirimidin

A cím szerinti vegyületet 2-amino-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidinből és (4-bróm-fenil)(1,3-tiazol-2-il)-metanonból állítjuk elő, az 1. példa általános eljárása szerint, cézium-karbonátot alkalmazva bázisként és trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládiumot palládium forrásként. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk kloroform/etanol elegyet (95:5) alkalmazva eluensként, és így sárga, szilárd anyagként 0,126 g (45 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspont (bomlás közben): 234-235 °C.

MS (TSP) m/z 399 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,52 (s, 1H), 10,41 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,79 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,75 (m, 2H), 8,48 (dd, J=5,6, 3,0 Hz, 2H), 8,26 (m, 2H), 8,03 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,44 (m, 1H).

A kiindulási anyagok előállítása

A fenti példákhoz szolgáló kiindulási anyagok vagy beszerezhetők a kereskedelemben vagy könnyen előállíthatók ismert anyagokból a szokásos eljárásokkal. Például az alábbi reakciók szemléltetésre szolgálnak, de nem korlátozzák a fenti reakciókban alkalmazott néhány kiindulási anyag előállítását.

1. eljárás

4-Bróm-4'-morfolino-benzofenon

0,49 ml (1,6 M, 0,79 mmol) butil-lítium hexános oldatát nitrogén áramban, -78 °C-on, cseppenként hozzáadjuk 191 mg (0,79 mmol) 4-(4-bróm-fenil)-morfolin [Jones, J. Chem. Soc. (C) 132-137 (1971)] 5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához. 10 perc múlva 212 mg (0,87 mmol) 4-bróm-N-metoxi-N-metil-benzamid [Turnbull, Tet. Lett. 39(12) 1509-1512 (1998)] 3 ml tetrahidrofuránnal készült, előhűtött (-78 °C) oldatát, egy duplahegyű tűn keresztül hozzáadjuk. Az elegyet 5 percen át -78 °C-on kevertetjük. A hűtőfürdőt eltávolítjuk és hagyjuk, hogy az elegy 30 perc alatt elérje a környezeti hőmérsékletet. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot megoszlatjuk etil-acetát és víz között. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk (magnézium-szulfát) és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, heptán/etil-acetát elegyet (70:30) alkalmazva eluensként, és így szintelen kristályokként 86 mg (32 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspont: 177,8-179,2 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 7,61 (s, 4H), 6,89 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 3,89-3,85 (m, 4H), 3,35-3,32 (m, 4H).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 194,5, 154,6, 137,8, 132,8, 131,8, 131,6, 127,7, 126,8, 113,6, 67,0, 47,9; MS (TSP) m/z 346 (M+1).

2. eljárás

4-(4-Bróm-benzoil)-N,N-dietyl-benzamid

87 mg (0,29 mmol) 4-(4-bróm-benzoil)-benzoesav [Parham, J.



Org. Chem. 39(14) 2053-2056 (1974)] 1 ml szulfinil-kloriddal készült szuszpenziójához 50 °C-on hozzáadunk néhány csepp N,N-dimetil-formamidot. A tiszta oldatot 30 percen át 50 °C-on kevertetjük. A fölös szulfinil-kloridot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és néhány adag toluollal lepároljuk. A maradékot 10 ml metilén-dikloridban oldjuk, és nagy fölöslegben trietil-amint adunk hozzá, amíg a pH lúgos lesz. Hozzáadjuk 23 mg (0,31 mmol) dietil-amin 2 ml metilén-dikloriddal készült oldatát és az elegyet 3,5 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A vörös oldatot megoszlatjuk víz és további metilén-diklorid között. A fázisokat elválasztjuk és a szerves fázist nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk (magnézium-szulfát), és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, heptán/etil-acetát elegyet (70:30) alkalmazva eluensként, és így színtelen olajként 70 mg (68 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, amely hűtőszekrényben tartva részben megszilárdul.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,70-7,63 (m, 4H), 7,49 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,27-3,25 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 3H), 1,15-1,11 (m, 3H).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 195,4, 170,5, 141,7, 138,0, 136,3, 132,2, 132,0, 130,5, 128,3, 126,7, 43,7, 39,7, 14,7, 13,3.

MS (ESP) m/z 360 ($M+1$).

3. eljárás

4-Bróm-3'-etoxi-benzofenon

A cím szerinti vegyületet 3-bróm-fenetolból és 4-bróm-N-metoxi-N-metil-benzamidból állítjuk elő az 1. eljárás általános

eljárása szerint. A nyers terméket metanolból átkristályosítva szintelen kristályokként 0,37 g (47 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspont: 68,5–70,1 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70–7,650 (m, 4H), 7,38 (széles t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,31–7,27 (m, 2H), 7,13 (ddd, $J=8,2, 2,3, 1,2$ Hz, 1H), 4,08 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 195,5, 159,0, 138,4, 136,4, 131,6, 131,5, 129,3, 127,5, 122,5, 119,5, 114,9, 63,7, 14,7. MS (TPS) m/z 305) (M+1).

4. eljárás

(4-Bróm-fenil) (1H-indol-6-il)-metanon

0,30 g (1,5 mmol) hexánnal mosott és 1,5 ml dietil-éterrel szuszpendált kálium-hidridhez 0 °C-on, hozzáadunk 0,241 g (1,23 mmol) 5-bróm-indolt 2,0 ml dietil-éterben szuszpendálva. 15 perc múlva az elegyet -78 °C-ra hűtjük, és tubuson át hozzáadunk -78 °C-ra előhűtött 1,5 ml (2,55 mmol) terc-butil-lítiumot. 10 perc múlva hozzáadunk 0,30 g (1,2 mmol) 4-bróm-N-metoxi-N-metil-benzamidot 2,0 ml dietil-éterben oldva és -78 °C-ra előhűtve. A reakcióelegyet 10 percen át -78 °C-on tartjuk, és ezután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és további 1 órán át kevertetjük. Hozzáadunk 5 ml (1 M) sósavoldatot és az elegyet 15 percen át kevertetjük. A fázisokat elválasztjuk és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, metilén-dikloridot alkalmazva eluensként, és így halvány sárga, szilárd anyagként 176 mg (48



%) cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspont: 47-48 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (br s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,68 (dd, $J=8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,74 (m, 1H).

^{13}C NMR (100,5 MHz, CDCl_3) δ 196,5, 138,0, 135,4, 132,0, 131,9, 131,8, 131,4, 128,5, 127,1, 122,4, 120,8, 114,6, 103,6; MS (TSP) m/z 300 (M+1).

5. eljárás

(4-Bróm-fenil) (1H-pirazol-4-il)-metanon.

A cím szerinti vegyületet 4-bróm-pirazolból és 4-bróm-N-metoxi-N-metil-benzamidból állítjuk elő, az 1. eljárás általános eljárása szerint, két ekvivalens terc-butil-lítiumot alkalmazva bázisként. A nyers terméket etil-acetátból és petroléterből átkristályosítva színtelen kristályokként 0,28 g (44 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspont: 213-215 °C.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (br s, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,51 (m, 2H).

^{13}C NMR (100,5 MHz, CD_3OD) δ 190, 3, 139,6, 138,8, 133,4, 132,1, 128,6, 123,1. MS (TSP) m/z 251, 253 (M+1).

6. eljárás

(4-Bróm-fenil) (1,3-tiazol-2-il)-metanon.

A cím szerinti vegyületet 2-bróm-tiazolból és 4-bróm-N-metoxi-N-metil-benzamidból állítjuk elő, az 1. eljárás általános eljárása szerint. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, petroléter/etil-acetát elegyet (7:3) alkalmazva eluensként, és így sárga kristályokként 0,52 g (98 %) cím szerinti vegyületet nyerünk. Olvadáspont: 74-75 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (m, 2H), 8,02 (d, $J=3,0$ Hz, 1H),

7,67 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,60 (m, 2H).

^{13}C NMR (100,5 MHz, CDCl_3) δ 183,4, 167,9, 145,3, 134,2, 133,0, 132,2, 129,6, 127,0; MS (TSP) m/z 268, 279 ($M+1$).

7. eljárás

3-Acetil-imidazo[1,2-a]piridin

20,4 g (153,2 mmol) alumínium-kloridot adunk kis részletekben 8,9 g (75,7 mmol) imidazo[1,2-a]piridin 150 ml metilén-dikloriddal készült és 5 °C-ra hűtött oldatához. Az elegyet ezután hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni és 1 órán át kevertetjük, és ezután visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Ezután 30 perc alatt lassan hozzáadunk 5,1 ml (53,9 mmol) ecetsavanhidridet és az elegyet további 90 percen át visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az elegyet hagyjuk lehűlni, az oldószert ledesztilláljuk és jég/víz keveréket adunk a maradékhoz. A vizes elegyet 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat szárítjuk és az illékony anyagokat ledesztillálva barna olajat nyerünk. Kitűnt, hogy ez az olaj körülbelül 35 %-ban a cím szerinti vegyület, a többi pedig imidazo[1,2-a]piridin. Ezt az elegyet további tisztítás nélkül használjuk fel.

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).

8. eljárás

3-[3-(Dimetil-amino)-prop-2-en-1-ol]-imidazo[1,2-a]piridin

3,3 g (4. eljárás, 19,1 mmol) nyers 3-acetil-imidazo[1,2-a]piridin és 40 ml DMFDMA elegyét 60 órán át visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az elegyet hagyjuk lehűlni, az illékony anya-

gokat ledesztilláljuk és a maradékot forró dietil-éterrel eldörzsöljük. A szilárd terméket szűrőre gyűjtve 2,29 g (52 %) cím szerinti vegyületet nyerünk.

^1H NMR: 2,980 (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 $[\text{MH}]^+$.

9. eljárás

2-Amino-4-(imidazo[1,2-a]pirid-3-il)-pirimidin

20 g (5. eljárás, 0,093 mmol) 3-(3-dimetil-amino-prop-2-en-1-oil)-imidazo[1,2-a]piridin, 20,1 g (0,372 mol) nátrium-metilát és 22,09 g (0,233 mol) guanidin-hidroklorid 1500 ml butanollal és 1000 ml metanollal készült elegyét 60 órán át visszafolyató hűtő alatt melegítjük. A kapott oldatot dekantáljuk az oldhatatlan anyagról, az illékony anyagokat ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiával tisztítjuk metilén-diklorid/metanol elegyet (97:3) alkalmazva eluensként, és így 13 g (67 %) cím szerinti vegyületet nyerünk.

NMR: 6,78 (s, 1H), 7,15-5,05 (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 $[\text{MH}]^+$.

10. eljárás

2-Hidroxi-4-(imidazo[1,2-a]pirid-3-il)-pirimidin

11,04 g (0,16 mol) nátrium-nitrát 100 ml vízzel készült oldatát hozzáadjuk 11,27 g (6. eljárás, 0,053 mol) 2-amino-4-(imidazo[1,2-a]pirid-3-il)-pirimidin 330 ml (70 %-os) ecetsavval készült oldatához, 60 °C-on. Az elegyet 3 órán át 60 °C-on melegítjük, hagyjuk lehűlni és 5 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal semlege-

sítjük, a kapott csapadékot szűrőre gyűjtjük, hideg vízzel gyorsan mossuk és 50 °C-on vákuumban szárítva 9,95 g (89 %) cím szerinti vegyületet nyerünk.

NMR : 6,98 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,70 (s, 1H).

m/z 213 [MH]⁺.

11. eljárás

2-Klór-4-(imidazo[1,2-a]pirid-3-il)-pirimidin

9,92 g (7. eljárás, 46 %) 2-hidroxi-4-(imidazo[1,2-a]pirid-3-il)-pirimidin 200 ml foszforil-kloriddal és 11 g (53 %) foszfor-pentakloriddal készült szuszpenzióját 24 órán át, nitrogén atmoszférában, visszafolyató hűtő alatt melegítjük. A fölös foszforil-kloridot desztillálással eltávolítjuk, jeges vizet adunk hozzá, és az elegyet 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük. A vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk, szárítjuk és bepárolva 7,42 g (69 %) cím szerinti vegyületet nyerünk.

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]⁺.

12. eljárás

4-(Imidazo[1,2-a]pirid-3-il)-2-metil-tiopirimidin

0,90 g (5. eljárás, 4,2 mmol) 3-[3-(dimetil-amino)-prop-2-en-1-ol]-imidazo[1,2a]piridin, 0,32 g (4,2 mmol) tiokarbamid és 0,34 g (6,3 mmol) nátrium-metilát elegyét 10 ml butanolban 2 órán át, 85 °C-on melegítjük. Az elegyet hagyjuk 30 °C-ra hűlni, cseppenként hozzáadunk 0,6 ml (9,6 mmol) metil-jodidot és további 3 órán át kevertetjük. Az illékony anyagokat ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiával tisztítjuk, etil-acetát/metanol

eleggyel (100:0 növelve a polaritást 97:3-ig) eluálva, 0,94 g (93 %) cím szerinti vegyületet nyerünk.

NMR: 2,61 (s 3H), 7,22 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,83 (d, 1H).

m/z 243 [MH]⁺.

Gyógyszerkészítmények

A találmány egyik szempontja szerint gyógyszerkészítményt nyújtunk, amely egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, szabad bázisként vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóként, a glükogén szintáz kináz-3-mal kapcsolatos állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére.

A készítmény formája alkalmas lehet orális beadásra, például tablettaként szirupként, porként, granulaként vagy kapszulaként; parenterális injekcióra (ideértve az intravénás, szubkután, intramuszkuláris, intravaszkuláris injekciót vagy infúziót), steril oldatként szuszpenzióként vagy emulzióként, helyi alkalmazásra kenőcsként, tapaszként vagy krémként, vagy rektális alkalmazásra kúpként.

Általában a fenti készítmények előállíthatók a szokásos módon, a szokásos segédanyagokat, gyógyszerészeti hígítószereket vagy inert vivőanyagokat alkalmazva.

Az (I) általános képletű vegyületek alkalmas napi adagjai egy emlős, ideértve az ember kezelésénél, közelítőleg 0,01 és 250 mg/kg testtömeg között vannak perorális beadásnál, és körülbelül 0,001 és 250 mg/kg testtömeg között, parenterális beadásnál. A hatóanyagok jellemző napi adagja széles körben változik és különféle tényezőktől függ, ilyen a helytálló indikáció, a beadás

módja, a beteg kora, tömege és neme, és ezeket mind orvosnak kell meghatározni.

Az alábbiakban szemléltetjük a jellemző gyógyszerészeti adagolási formákat, amelyek az (I) általános képletű vegyületet tartalmazzák, szabad bázisként vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóként (a továbbiakban X vegyület), terápiás és/vagy megelőzési alkalmazásra emlősöknél:

(a) tabletta	mg/tabletta
X vegyület	100
Laktóz, Ph. Eur.	182,75
Kroszkarmellóz-nátrium	12,0
Kukorica keményítő paszta (5% tömeg/térf paszta)	2,25
Magnézium-sztearát	3,0

(b) kapszula	mg/kapszula
X vegyület	10
Laktóz Ph. Eur.	488
Magnézium-sztearát	1,5

(c) injekció	(50 mg/ml)
X vegyület	5,0 % tömeg/térf
1 M nátrium-hidroxid-oldat	15,0 % térf/térf
0,1 M sósavoldat	(pH 7,6-ra állítva)
Polietilén-glikol 400	4,5 % tömeg/térf
víz injekcióhoz	100 %-ig

A fenti gyógyszerkészítmények a gyógyszerészetben jól ismert, szokásos eljárásokkal nyerhetők.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmányban leírt vegyületek, szabad bázisként vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóként, nagyon alkalmasak a glükogén szintáz kináz-3 (GSK3) gátlására. Ennek megfelelően, a találmány szerinti vegyületek várhatóan hasznosak lesznek olyan állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére, amelyek kapcsolatban vannak a glükogén szintáz kináz-3 aktivitásával, vagyis a vegyületek alkalmazhatók arra, hogy gátló hatást fejtsenek ki a GSK3-ra emlősöknél, ideértve az embert is, olyan esetben, amikor szükség van az ilyen kezelésre és/vagy megelőzésre.

A GSK3 nagymértékben expresszálódik a központi és a perifériás idegrendszerben és egyéb szövetekben. Így várható, hogy a találmány szerinti vegyület nagyon alkalmas olyan állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére, amelyek a glükogén szintáz kináz-3-mal vannak kapcsolatban a központi és a perifériás idegrendszerben. A találmány szerinti ilyen vegyületek várhatóan különösen alkalmasak olyan állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére, amelyek az alábbi betegségekkel kapcsolatosak: elbutulás, Alzheimer-kór, Parkinson-kór, Parkinson típusú frontotemporális elbutulás, Gaum-féle Parkinson elbutulás komplex, HIV elbutulás, a neurofibrilláris összekuszálódási patológiákkal kapcsolatos betegségek, izomsorvadásos oldalsó szklerózis, kortikobazális degeneráció, ökölvívó elbutulás, Down-kór, Huntington-kór, az agyvelőgyulladás utáni parkinsonizmus, a progresszív szupranukleáris bénulás, Pick-kór, Niemann-Pick-kór, gutaütés, feji sérülés és



egyéb krónikus neurodegeneratív betegségek, bipoláris betegség, mániás-depressziós pszichózis, depresszió, skizofrénia, felismerési rendellenességek, I típusú és II típusú diabétesz és diabéteszes neuropátia, hajhullás és fogamzásgátló kezelés.

Egy bizonyos betegség kezeléséhez vagy megelőzési kezeléséhez szükséges dózis szükségszerűen függ a kezelendő egyéntől, a beadás módjától és a kezelt betegség súlyosságától.

A találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek itt definiált alkalmazása, a glükogén szintáz kináz-3-mal kapcsolatos állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény gyártásánál.

A találmány összefüggésében a „terápia” kifejezés magában foglalja a kezelést valamint a „megelőzést”, hacsak ennek ellenkezőjét nem definiáljuk. A „terápiás” és „terápiásan” kifejezéseket ennek megfelelően kell értelmezni.

A találmány eljárást is nyújt a glükogén szintáz kináz-3-mal kapcsolatos állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére olyan betegnél, aki ilyen állapottól szenved, vagy ilyen kockázatnak van kitéve, amely kezelés abból áll, hogy a betegnek az (I) általános képletű vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adjuk be, a fentebb megadottak szerint.

Nem-orvosi alkalmazás

A gyógyászatban való alkalmazásukon túlmenően, az (I) általános képletű vegyületek, szabad bázisként vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sóként farmakológiai eszközökként is hasznosak az in vitro és in vivo vizsgálati rendszerek kifejlesztésénél és standardizálásánál, amelyek a GSK3-mal kapcsolatos inhibitorok

hatásainak értékeléséhez szolgálnak a laboratóriumi állatoknál, így macskáknál, kutya­knál, nyulaknál, majmoknál, patkányoknál és egereknél, ezek az új gyógyszerkészítmények kutatásának részét képezik.

Farmakológia:

Az ATP kompetíció meghatározása a szcintillációs közelség GSK3 β vizsgálatban

GSK3 β szcintillációs közelség vizsgálat

A versengési kísérleteket duplikátumban végeztük, az inhibitor 10 különféle koncentrációjával, átlátszó aljú mikrotiter lemezek­en (Wallac, Finnország). Egy biotinezett peptid szubsztrátumot, Biotin-Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO₃H₂)-Pro-Gln-Leu (AstraZeneca, Lund) adtunk hozzá 1 μ M végső koncentrációban, egy vizsgálati pufferben, amely 1 mU rekombináns humán GSK3 β -t (Dundee University, Egyesült Királyság), 12 mM morfolin-propán-szulfonsavat (MOSP) pH 7,0, 0,3 mM ETDA-t, 0,01 % β -merkaptó-etanolt, 0,004 % Brij 35-öt (természetes detergens), 0,5 % glicerint és 0,5 μ g BSA/25 μ l-t tartalmazott. A reakciót úgy indítottuk meg, hogy hozzáadtunk 0,04 μ Ci[γ -33P]ATP-t (Amersham, Egyesült Királyság) és jelzetlen ATP-t 1 μ M végső koncentrációban és 25 μ l vizsgálati térfogatban. 20 percen át szobahőmérsékleten végzett inkubálás után, mindegyik reakciót leállítottuk 20 μ l stop oldat hozzáadásával, amely 5 nM DETA-t, 50 μ M ATP-t, 0,1 % Triton X-100-at és 0,25 mg streptavidin bevonatú szcintillációs közelség vizsgáló (SPA) gyöngyöket (Amersham) tartalmazott. 6 óra múlva a rádióaktivitást egy folyadék szcintillációs számlálóval meghatároztuk (1450 MicroBeta Trilux, Wallac). A gátlási

görbékét nem-lineáris regresszióval elemeztük, GraphPad Prism-et (USA) alkalmazva. Az ATP GSK3 β -ra vonatkozó K_m értéke, amit arra használtuk, hogy kiszámítsuk a különböző vegyületek gátlási állandóit (K_i), 20 μ M volt.

Az alábbi rövidítéseket alkalmaztuk:

MOPS morfolin-propánszulfonsav

EDTA etilén-diamin-tetraecetsav

BSA marha szérumalbumin

ATP adenozin trifoszfát

SPA szcintillációs közelség vizsgálat

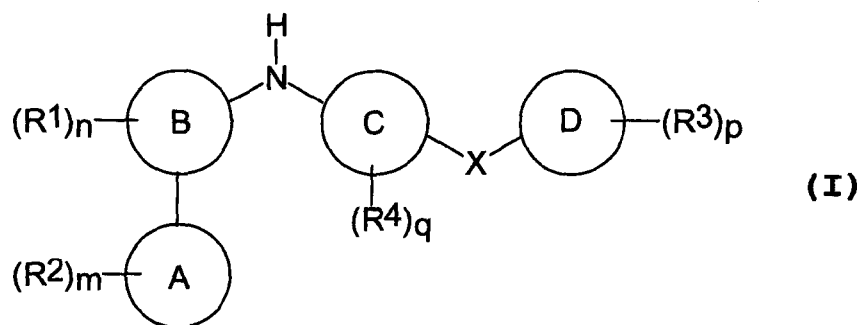
GSK3 glükogén szintáz kináz3

Eredmények

A találmány szerinti vegyületekre vonatkozó jellemző K_i értékek a körülbelül 0,001 és körülbelül 10000 nM, előnyösen a körülbelül 0,001 és körülbelül 1000 nM, különösen előnyösen a körülbelül 0,001 és körülbelül 500 nM közötti szakaszban vannak.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek — amelyekben

X jelentése -(0-6 szénatomos alkil)-U-(0-6-szénatomos alkil)-, -(2-6 szénatomos alkenil)₀₋₁-U-(2-6-szénatomos alkenil)₀₋₁-, -(2-6 szénatomos alkinil)₀₋₁-U-(2-6 szénatomos alkinil)₀₋₁- általános képletű csoport, ahol bármelyik 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, amelyben a -CH₂- csoportot adott esetben egy -CO- csoport helyettesít, és adott esetben egy szénatomon szubsztituálva lehet egy vagy több G csoporttal, és bármelyik szénatomot helyettesíthet egy nitrogén-, oxigén- vagy kénatom, és ahol a fent nevezett nitrogénatom adott esetben egy Q csoporttal szubsztituált,

U jelentése -CO- csoport vagy -C(OR⁵)R⁶- általános képletű csoport;

A-gyűrű jelentése imidazo[1,2a]pirid-3-il- vagy pirazolo[2,3a]-pirid-3-il-csoport;

B-gyűrű jelentése 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű, amely nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott heteroatomot tartalmaz, amelyben legalább egy atom nitrogénatom;

C-gyűrű jelentése fenilgyűrű, vagy 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű, amely nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott heteroatomokat tartalmaz;

D-gyűrű jelentése fenilgyűrű, vagy 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű, amely nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott heteroatomokat tartalmaz, és a fent nevezett fenilgyűrű vagy 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű adott esetben egy 5- vagy 6-tagú telített, részben telített vagy telítetlen gyűrűvel kondenzált, amelyek adott esetben szén-, nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott atomokat tartalmaznak, és ahol, ha a fent nevezett heterociklikus gyűrű egy -NH- csoportot tartalmaz, az a nitrogénatom adott esetben egy Q csoporttal szubsztituált;

R¹ jelentése hidrogén-, halogénatom, nitro-, ciano-, hidroxil-, fluor-metil-, difluor-metil-, trifluor-metil-, fluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metoxi, -NH₂, -NHOH, -NHCN, -(CO)-(1-3 szénatomos alkil) csoport, -CH=NOR⁷, -(C=NH)NR⁷R⁸ általános képletű csoport, -CONH₂, -SH, -S-(1-3 szénatomos alkil), -SO₂NH₂, -SONH₂, 1-3 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 2-3 szénatomos alkenil-, 2-3 szénatomos alkinil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, -O(CO)-(1-3 szénatomos alkil), -NH-(1-3 szénatomos alkil), -N(1-2 szénatomos alkil)₂, -NH(CO)-(1-3 szénatomos alkil), -CONH-(1-3 szénatomos alkil), -CON-(1-3 szénatomos alkil)₂, -SO-(1-3 szénatomos alkil), -SO₂-(1-3 szénatomos alkil), -SO₂NH(1-3 szénatomos alkil), -SO₂N(1-3 szénatomos alkil)₂, -SONH(1-3 szénatomos alkil), -SON(1-3 szénatomos alkil)₂ csoport, ahol bármelyik 1-2 szénatomos

alkil-, 1-3 szénatomos alkil-, 2-3 szénatomos alkenil- vagy 2-3 szénatomos alkinilcsoport adott esetben az egyik szénatomon egy vagy több J csoporttal szubsztituált;

n értéke 1, 2 vagy 3, és az R^1 csoportok azonosak vagy eltérők;
 R^2 , R^3 és R^4 egy gyűrűn lévő szénatomhoz kapcsolódik, és egymástól függetlenül választható az alábbiak közül: hidrogén-, halogénatom, nitro-, -CHO, -(0-6 szénatomos alkil)-CN, -O-(1-6 szénatomos alkil)-CN csoport, -(0-6 szénatomos alkil)-OR⁷, -O-(1-6 szénatomos alkil)OR⁷ általános képletű csoport, fluor-metil-, difluor-metil-, trifluor-metil-, fluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metoxi-csoport, -(0-6 szénatomos alkil)-NR⁷R⁸, -O-(1-6 szénatomos alkil)-NR⁷R⁸, -O-(1-6 szénatomos alkil)-O-(1-6 szénatomos alkil)-NR⁷R⁸ általános képletű csoport, -NHOH csoport, -NR⁷R⁸ általános képletű csoport, -NH₂CN, -(CO)-(1-3 szénatomos alkil) csoport, -CH=NOR⁷, -(C=NH)NR⁷R⁸, -(0-6 szénatomos alkil)-CO₂R⁷, -O-(1-6 szénatomos alkil)-CO₂R⁷, -(0-6 szénatomos alkil)-CONR⁷R⁸, -O-(1-6 szénatomos alkil)-CONR⁷R⁸, -(0-6 szénatomos alkil)NR⁷(CO)R⁷, -O(CO)NR⁷R⁸, -NR(CO)OR⁷, -NR⁷(CO)NR⁷R⁸, -O(CO)OR⁷, -O(CO)R⁷, -(0-6 szénatomos alkil)-COR⁷, -O(1-6 szénatomos alkil)-COR⁷, -NR⁷(CO)(CO)R⁷, -NR⁷(CO)(CO)NR⁷R⁸, -SR⁷, -(0-6 szénatomos alkil)-(SO₂)NR⁷R⁸, -O(1-6 szénatomos alkil)-NR⁷(SO₂)R⁸, -O-(1-6 szénatomos alkil)-(SO₂)NR⁷R⁸, -(0-6 szénatomos alkil)-(SO)NR⁷R⁸, -O-(1-6 szénatomos alkil)-(SO)NR⁷R⁸, -SO₃R⁷, -(0-6 szénatomos alkil)-NR⁷-(SO₂)NR⁷R⁸, -(0-6 szénatomos alkil)-NR⁷(SO)R⁸, -(0-6 szénatomos alkil)-SO₂R⁷, -(0-6 szénatomos alkil)-SOR⁷ általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos

alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, -(0-6 szénatomos alkil)-
 -(3-6 szénatomos cikloalkil), -(0-6 szénatomos alkil)-aril,
 -(0-6 szénatomos alkil)-heterociklikus csoport, ahol bármelyik 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil, 2-6 szénatomos alkinil-, -(0-6 szénatomos alkil)-(3-6 szénatomos cikloalkil), -(0-6 szénatomos alkil)-aril vagy -(0-6 szénatomos alkil)-heterociklikus csoport adott esetben a szénatomon egy vagy több G csoporttal szubsztituált, és ahol, ha a fent nevezett heterociklikus csoport egy -NH- csoportot tartalmaz, az a nitrogénatom adott esetben egy Q csoporttal lehet szubsztituált;

m, p és q értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5, és R^2 , R^3 és R^4 lehetnek azonosak vagy eltérők;

R^5 jelentése hidrogénatom, fluor-metil-, difluor-metil-, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, -(0-6 szénatomos alkil)-(3-6 szénatomos cikloalkil), -(CO)-(1-6 szénatomos alkil) csoport, -(1-6 szénatomos alkil)- NR^7R^8 általános képletű csoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, trifluor-metil-csoport;

R^7 , R^8 egymástól függetlenül választható az alábbiak közül: hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, -(0-6 szénatomos alkil)-
 -(3-6 szénatomos cikloalkil), 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, -(0-6 szénatomos alkil)-aril, -(0-6 szénatomos alkil)-heterociklikus csoport; ahol bármelyik 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, -(0-6 szénatomos alkil)-(3-6 szénatomos cikloalkil),

aromás vagy heterociklikus csoport adott esetben a szénatomon egy vagy több G csoporttal szubsztituált, ahol R^7 és R^8 együtt 5- vagy 6-tagú heterociklikus csoportot képezhetnek, amely nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott heteroatomokat tartalmaz, ahol, ha a fent nevezett heterociklikus csoport egy -NH- csoportot tartalmaz, az a nitrogénatom adott esetben egy Q csoporttal lehet szubsztituált;

G és J egymástól függetlenül választható az alábbiak közül:

hidrogén-, halogénatom, nitro-, ciano-, -CHO csoport, $-OR^9$ általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, -(0-6 szénatomos alkil)-(3-6 szénatomos cikloalkil), fluor-metil-, difluor-metil-, trifluor-metil-, fluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metoxi-csoport, $-NR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9(CO)R^9$, $-O(CO)R^9$, $-COR^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^9R^{10}$, $-(SO)NR^9R^{10}$, $-SO_3R^9$, $-SO_2R^9$, $-SOR^9$ általános képletű csoport;

R^9 és R^{10} egymástól függetlenül választható az alábbiak közül:

hidrogénatom és 1-6 szénatomos alkilcsoport, és ahol R^9 és R^{10} együtt 5- vagy 6-tagú heterociklikus csoportot képezhetnek, amelyek nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott heteroatomokat tartalmaznak, ahol, ha a fent nevezett heterociklikus csoport egy -NH- csoportot tartalmaz, az a nitrogénatom adott esetben egy Q csoporttal lehet szubsztituált;

Q az alábbiak közül választható: 1-4 szénatomos alkil-, $-CO-(1-4$ szénatomos alkil)-, $-SO_2-(1-4$ szénatomos alkil), $-(CO)-O-(1-4$ szénatomos alkil), $-CONH_2$, $-CONH(1-4$ szénatomos alkil), $-CON(1-4$ szénatomos alkil) $_2$, benzil- és (benzil-oxi)-karbonil-

—csoport —

szabad bázisként vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóként.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése $-(0-2 \text{ szénatomos alkilcsoport})-U-(0-2 \text{ szénatomos alkilcsoport})-$, ahol bármelyik 1-2 szénatomos alkilcsoport adott esetben egy szénatomon egy vagy több G csoporttal szubsztituált.

3. Az 1-2. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése U.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben az A-gyűrű imidazo[1,2-a]piridin-3-il-csoport.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben a B-gyűrű piridin vagy pirimidin.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben a B-gyűrű pirimidin.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben a C-gyűrű fenilgyűrű vagy piridingyűrű.

8. A 7. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben a C-gyűrű fenilgyűrű.

9. Az alábbi vegyületek:

2-[4-(4-morfolino-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,

2-{4-[4-(N,N-dietil-karbamoil)-benzoil]-anilino}-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,

2-[4-(4-metil-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,

2-[4-(4-ciano-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,

2-[4-(3-klór-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-
-pirimidin,
2-[4-(3-etoxi-benzoil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-
-pirimidin,
2-(4-benzoil-anilino)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,
(±)-2-[4-(hidroxi-fenil-metil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-
-3-il)-pirimidin,
2-[4-(1-oxo-2-fenil-etil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-
-il)-pirimidin,
2-(3-benzoil-anilino)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,
2-[4-(1H-indol-6-il-karbonil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-
-3-il)-pirimidin,
2-[4-(4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il-karbonil)-anilino]-4-(imidazo-
[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin,
2-[4-(1,3-tiazol-2-il-karbonil)-anilino]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-
-3-il)-pirimidin;

szabad bázisként vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóként.

10. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület terápiásan hatékony mennyiségét tartalmazza gyógyszerészetileg elfogadható hígítószerekkel, segédanyagokkal vagy inert vivőanyagokkal társítva.

11. A 10. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény a glükogén szintáz kináz-3 gátlásával kapcsolatos állapotok kezelésében és/vagy megelőzésében való alkalmazásra.

12. A 10. vagy 11. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény elbutulás, Alzheimer-kór, Parkinson-kór, Parkinson típusú frontotemporális elbutulás, Gaum-féle Parkinson elbutulás komplex,

HIV elbutulás, a neurofibrilláris összekuszálódási patológiákkal kapcsolatos betegségek, izomsorvadásos oldalsó szklerózis, kortikobazális degeneráció, ökölvívó elbutulás, Down-kór, Huntington-kór, agyvelőgyulladás utáni parkinsonizmus, progresszív szupranukleáris bénulás, Pick-kór, Niemann-Pick-kór, gutaütés, feji sérülés és egyéb krónikus neurodegeneratív betegségek, bipoláris betegség, mániás-depressziós pszichózis, depresszió, skizofrénia, felismerési rendellenességek, I típusú és II típusú diabétesz és diabéteszes neuropátia, hajhullás és/vagy fogamzásgátló kezelés kezelésében és/vagy megelőzésében való alkalmazásra.

13. A 12. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény elbutulás vagy Alzheimer-kór kezelésére és/vagy megelőzésére.

14. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek gyógyászatban való alkalmazásra.

15. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása a glükogén szintáz kináz-3 gátlásával kapcsolatos állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

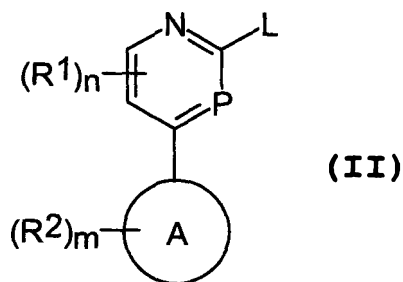
16. A 15. igénypont szerinti alkalmazás elbutulás, Alzheimer-kór, Parkinson-kór, Parkinson típusú frontotemporális elbutulás, Gaum-féle Parkinson elbutulás komplex, HIV elbutulás, neurofibrilláris összekuszálódási patológiákkal kapcsolatos betegségek, amiotrófiás laterálszklerózis, kortikobazális degeneráció, ökölvívó elbutulás, Down-kór, Huntington-kór, agyvelőgyulladás utáni parkinsonizmus, progresszív szupranukleáris bénulás, Pick-kór, Niemann-Pick-kór, gutaütés, feji sérülés és

egyéb krónikus neurodegeneratív betegségek, bipoláris betegség, mániás-depressziós pszichózis, depresszió, skizofrénia, felismerési rendellenességek, I típusú és II típusú diabétesz és diabéteszes neuropátia, hajhullás és/vagy fogamzásgátló kezelés kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

17. A 16. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a betegség elbutulás vagy Alzheimer-kór.

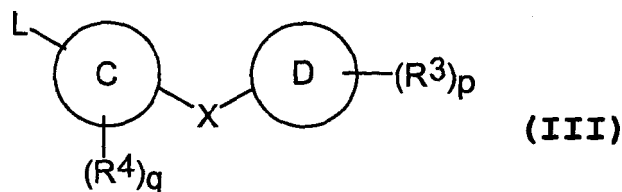
18. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — amelyekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, az A-gyűrű, C-gyűrű, D-gyűrű jelentése, m, p, q és n értéke, hacsak másképpen nem jelöljük, az (I) általános képletű vegyületnél fentebb megadott, és B-gyűrű pirimidin vagy piridin, ahol P jelentése nitrogénatom vagy $=CR^1$ - általános képletű csoport — előállítására, azzal lemezve, hogy

a) egy



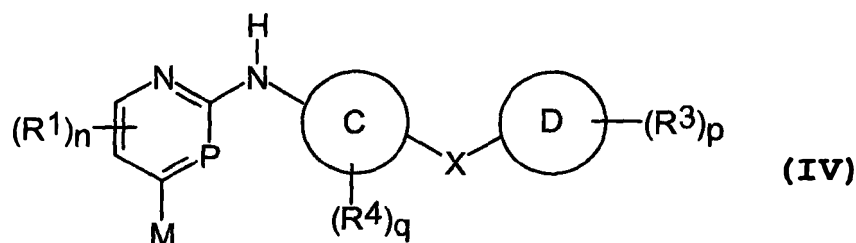
általános képletű pirimidint vagy piridint — amelyben az A-gyűrű, R^1 , R^2 jelentése, m és n értéke az (I) általános képletű vegyületnél fentebb megadott, P jelentése nitrogénatom vagy $=CR^1$ - általános képletű csoport, és L jelentése amino- vagy kilépő csoport —

egy



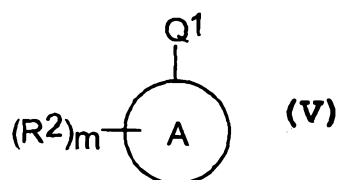
általános képletű vegyülettel — amelyben X, a C-gyűrű, D-gyűrű, R^1 , R^3 , R^4 jelentése, p és q értéke az (I) általános képletű vegyületnél fentebb megadott, és L jelentése amino- vagy kilépő csoport; és az egyik L jelentése aminocsoport, a másik L jelentése pedig kilépő csoport — reagáltatunk; vagy

b) egy



általános képletű pirimidint vagy piridint — amelyben X, a C-gyűrű, D-gyűrű, R^3 , R^4 jelentése, p és q értéke az (I) általános képletű vegyületnél fentebb megadott, P jelentése nitrogénatom vagy $=CR^1-$ általános képletű csoport, és M jelentése egy E kilépő csoport vagy egy Y fém-csoport — reagáltatunk

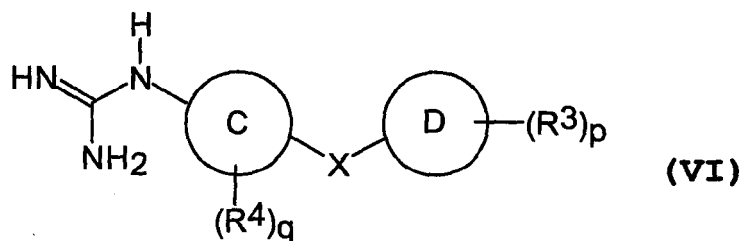
egy



általános képletű vegyülettel — amelyben az A-gyűrű, R^2 jelentése és m értéke az (I) általános képletű vegyületnél fentebb megadott, Q^2 jelentése egy E kilépő csoport vagy egy Y fém-csoport, és csak az M vagy Q^1 egyike E kilépő csoport, és akkor a másik

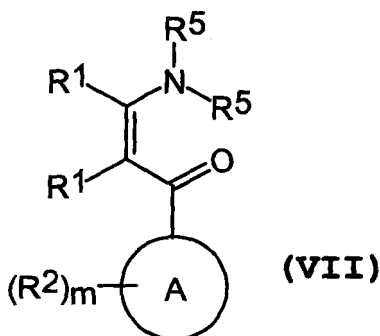
egy Y fém-csoport; vagy

c) egy



általános képletű vegyületet — amelyben X, a C-gyűrű, D-gyűrű, R^3 , R^4 jelentése, p és q értéke az (I) általános képletű vegyületnél fentebb megadott —

egy



általános képletű vegyülettel — amelyben az A-gyűrű, R^1 , R^2 jelentése és m értéke az (I) általános képletű vegyületnél fentebb megadott — reagáltatunk olyan (I) általános képletű vegyülettel, amelyben P jelentése nitrogénatom;

és ezután, szükség esetén, hagyományos eljárásokkal

i) egy (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyülettel alakítunk át;

ii) eltávolítunk minden védőcsoportot; és/vagy

iii) a vegyület szabad bázis vagy gyógyszerészetileg elfogadható só formáját képezzük.

A meghatalmazott:

Ráthonyi Zoltán

szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda tagja

H-1062 Budapest, Andrassy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099