

Цей винахід стосується імідазопіридинових сполук, що мають карбамідну або тіокарбамідну групу в положенні 1, та фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки. Додатковий аспект цього винаходу стосується використання цих сполук як імуномодуляторів для індукції синтезу цитокінів у тварин, та при лікуванні захворювань, включаючи вірусні та неопластичні захворювання. Винахід також стосується способів одержання сполук і проміжних сполук, що використовуються для їх синтезу.

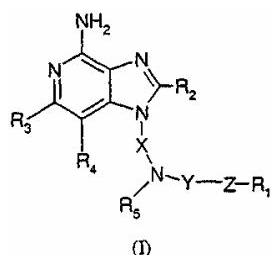
Перший достовірний звіт стосовно 1Н-імідазо[4,5-с]хінолінової кільцевої системи, [Backman et al., J. Org. Chem. 15, 1278-1284 (1950)] описує синтез 1-(6-метокси-8-хінолініл)-2-метил-1Н-імідазо[4,5-с]хіноліну для можливого застосування як антималярійного агенту. Згідно з цим, були описані синтези різноманітних заміщених 1Н-імідазо[4,5-с]хінолінів. Наприклад, [Jain et al., J. Med. Chem. 11, pp.87-92 (1968)] синтезували 1-[2-(4-піперидил)етил]-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін як можливий протисудомний та кардіоваскулярний агент. Також, [Baranov et al., Chem. Abs. 85, 94362 (1976)] повідомили про декілька 2-оксоімідазо[4,5-с]хінолінів, а [Berenyi et al., J. Heterocyclic Chem. 18, 1537-1540 (1981)] повідомили про декілька окремих 2-оксоімідазо[4,5-с]хінолінів.

Пізніше були знайдені деякі 1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-4-аміни та 1- та 2-заміщені похідні, що є корисними як антивірусні агенти, бронходилатори та імуномодулятори. Вони описані в, inter alia, в патентах США № 4,689,338; 4,698,348; 4,929,624; 5,037,986; 5,268,376; 5,346,905; 5,389,640.

Заміщені 1Н-імідазопіридин-4-аміни корисні як модифікатори імунної відповіді описані в патентах US 5,446,153; 5,494,916 і 5,644,063. Сполуки описані в цих патентах не мають амінвмісного замісника в 1-положенні. Деякі 1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-4-аміни, що мають амідний, сульфонамідний і карбамідний замісники в 1-положенні описані в публікаціях PCT WO 00/76505, WO 00/76518 і патенті US 6,331,539. Описи всіх вищезгаданих патентів і публікацій включені сюди як посилання.

Не дивлячись на спроби по ідентифікуванню сполук, що є корисними як модифікатори імунної відповіді, все ще існує потреба у сполуках, що мають здатність модулювати імунну відповідь, шляхом індукції біосинтезу цитокінів або інших механізмів.

Нами було виявлено новий клас сполук, які є корисними для індукції біосинтезу цитокінів у тварин. Згідно з цим, винахід забезпечує імідазопіридин-4-аміни, що мають карбамідний або тіокарбамідний замісник у положенні 1. Знайдені сполуки, що є корисними як індуктори біосинтезу цитокіну, визначаються Формулою (I), яка визначена більш детально нижче. Формула (I) є наступною:



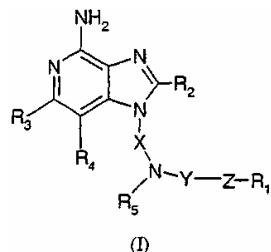
в якій X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ і R₅ є такими як тут визначено.

Сполуки Формул (I) є корисними як модифікатори імунної відповіді завдяки своїй здатності індукувати біосинтез цитокінів і, таким чином, модулювати імунну відповідь при введенні тваринам. Це робить ці сполуки корисними при лікуванні різних станів, таких, як вірусні захворювання та пухлини, що є чутливими до таких змін в імунній відповіді.

Винахід також забезпечує фармацевтичні композиції, що містять сполуки, що модифікують імунну відповідь, та способи індукції біосинтезу цитокінів у тварини, лікування вірусної інфекції у тварини і/або лікування неопластичного захворювання у тварини шляхом введення тварині сполуки Формули (I).

Крім того, винахід забезпечує способи синтезу сполук згідно з винаходом і нові проміжні сполуки, що корисні в синтезі цих сполук.

Як було зазначено раніше, ми виявили деякі сполуки, що індукують біосинтез цитокінів та модифікують імунну відповідь у тварин. Такі сполуки представлені Формулою (I), нижче.



в якій

X є алкіленом або алкеніленом;

Y є -CO- або -CS-;

Z є -NR₆, -NR₆-CO-, -NR₆-SO₂- або -NR₇;

R₁ є арилом, гетероарилом, гетероциклілом, алкілом або алкенілом, кожен з яких може бути незаміщеним або заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які незалежно вибирають з групи, що містить:

- алкіл;
- алкеніл;
- арил;
- гетероарил;

- гетероцикліл;
- заміщений циклоалкіл;
- заміщений арил;
- заміщений гетероарил;
- заміщеного гетероцикліл;
- О-алкіл;
- О-(алкіл)₀₋₁-арил;
- О-(алкіл)₀₋₁-заміщений арил;
- О-(алкіл)₀₋₁-гетероарил;
- О-(алкіл)₀₋₁-заміщений гетероарил;
- О-(алкіл)₀₋₁-гетероцикліл;
- О-(алкіл)₀₋₁-заміщений гетероцикліл;
- COOH;
- CO-O-алкіл;
- CO-алкіл;
- S(O)₀₋₂-алкіл;
- S(O)₀₋₂-(алкіл)₀₋₁-арил;
- S(O)₀₋₂-(алкіл)₀₋₁-заміщений арил;
- S(O)₀₋₂-(алкіл)₀₋₁-гетероарил;
- S(O)₀₋₂-(алкіл)₀₋₁-заміщений гетероарил;
- S(O)₀₋₂-(алкіл)₀₋₁-гетероцикліл;
- S(O)₀₋₂-(алкіл)₀₋₁-заміщений гетероцикліл;
- (алкіл)₀₋₁-N(R₆)₂;
- (алкіл)₀₋₁-NR₆-CO-O-алкіл;
- (алкіл)₀₋₁-NR₆-CO-алкіл;
- (алкіл)₀₋₁-NR₆-CO-арил;
- (алкіл)₀₋₁-NR₆-CO-заміщений арил;
- (алкіл)₀₋₁-NR₆-CO-гетероарил;
- (алкіл)₀₋₁-NR₆-CO-заміщений гетероарил;
- P(O)(Оалкіл)₂;
- N₃;
- галоген;
- галогеналкіл;
- галогеналкокси;
- CO-галогеналкіл;
- CO-галогеналкокси;
- NO₂;
- CN;
- ОН;
- SH; і у випадку алкілу, алкенілу і гетероциклілу, оксо;
- R² вибирають з групи, що містить:
- водень;
- алкіл;
- алкеніл;
- арил;
- заміщений арил;
- гетероарил;
- заміщений гетероарил;
- алкіл-О-алкіл;
- алкіл-S-алкіл;
- алкіл-О-арил;
- алкіл-S-арил;
- алкіл-О-алкеніл;
- алкіл-S-алкеніл; і
- алкіл або алкеніл заміщений одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що

містить:

- ОН;
- галоген;
- N(R₆)₂;
- CO-N(R₆)₂;
- CS-N(R₆)₂;
- SO₂-N(R₆)₂;
- NR₆-CO-C₁₋₁₀алкіл;
- NR₆-CS-C₁₋₁₀алкіл;
- NR₆-SO₂-C₁₋₁₀алкіл;
- CO-C₁₋₁₀алкіл;
- CO-O-C₁₋₁₀алкіл;
- N₃;
- арил;
- заміщений арил;
- гетероарил;
- заміщений гетероарил;
- гетероцикліл;

-заміщений гетероцикліл;

-CO-арил;

-CO-(заміщений арил);

-CO-гетероарил; і

-CO-(заміщений гетероарил);

R₃ і R₄, незалежно, вибирають з групи, що містить водень, алкіл, алкеніл, галоген, алкокси, аміно, апкіламіно, діалкіламіно і алкілтіо;

R₅ є H або C₁₋₁₀алкілом, або R₅ може зв'язаний з X утворюючи кільце, що містить один або два гетероатоми;

кожен R₆ є, незалежно, H або C₁₋₁₀алкілом;

R₇ є H або C₁₋₁₀алкілом, який може перериватись одним або більшою кількістю гетероатомів або, коли R₁ є алкілом, R₇ і R₁ можуть зв'язані утворювати кільце;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

Сполуки винаходу можна одержати згідно з Схемою реакцій I, де R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X, Y і Z є такими як визначено вище, Bn є бензилом і R' є алкілом з 1-4 атомами вуглецю, перфторалкілом з 1-4 атомами вуглецю, фенілом або фенілом заміщеним галогеном або алкілом з 1-4 атомами вуглецю.

На стадії (1) Схеми реакції I, 3-нітропіридин-2,4-дисульфат Формули X реагує з аміном Формули R₁-Z-Y-N(R₅)-X-NH₂ з утворенням 3-нітро-4-амінопіридин-2-сульфонату Формули XI. Завдяки присутності двох сульфонатних груп, що можуть в принципі замінюватись, реакція може давати суміш продуктів, які можна легко розділити використовуючи загальновідомі методики, такі як колонкова хроматографія. Реакцію переважно проводять шляхом додавання аміну до розчину сполуки Формули X в придатному розчиннику, такому як дихлорметан в присутності третинного аміну, такого як триетиламін. Оскільки сульфонатна група є відносно легкою групою, що відходить, реакцію можна проводити при пониженій температурі (0°C) для того щоб зменшити кількість небажаних 2-амінованих і 2,4-діамінованих сторонніх продуктів. 3-Нітропіридин-2,4-дисульфати відомі і можна легко одержати використовуючи відомі методики синтезу, дивіться наприклад, [Lindstrom et al., патент US 5,446,153 і посилання приведені тут].

На стадії (2) Схеми реакції I, 3-нітро-4-амінопіридин-2-сульфонат Формули XI реагує з дибензиламіном з утворенням 2-дибензиламіно-3-нітропіридин-4-аміну Формули XII. Реакцію проводять об'єднуючи сполуку Формули XI, дибензиламін і третинний амін, такий як триетиламін, в розчиннику, такому як бензол, толуол або ксилен і нагріваючи одержану суміш.

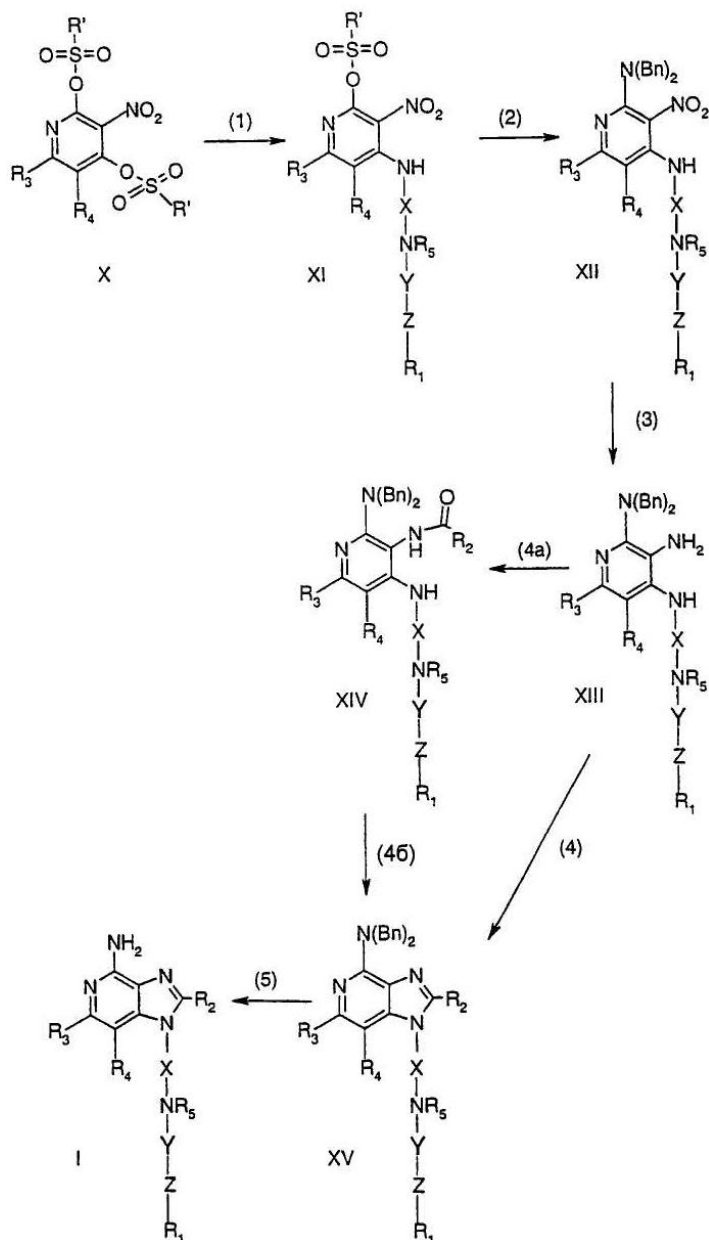
На стадії (3) Схеми реакції I, нітрогрупу 2-дибензиламіно-3-нітропіридин-4-аміну Формули XII відновлюють до аміногрупи. Відновлення переважно проводять використовуючи Ni₂B, який одержують in situ з боргідриду натрію і гідрату хлориду нікелю в метанолі. Реакцію переважно проводять при кімнатній температурі.

На стадії (4) Схеми реакції I, 2-дибензиламінопіридин-3,4-діамін Формули XIII реагує з карбоною кислотою або її еквівалентом з утворенням 4-дибензиламіно-1H-імідазо[4,5-c]піридину Формули XV. Придатними еквівалентами карбонової кислоти є ортоестери і 1,1-діалкоксиалкілалканати. Карбонову кислоту або еквівалент вибирають так, що б забезпечувався бажаний R₂ замісник в сполуці Формули XV. Наприклад, триетилортоформіат буде давати сполуку, в якій R₂ є воднем, і триетилортоацетат буде давати сполуку, де R₂ є метилом. Реакцію можна проводити у відсутності розчинника або в інертному розчиннику, такому як толуол. Реакцію проводять при достатньому нагріванні для видалення спирту або води, що утворюються як біпродукт реакції. Необов'язково, може бути доданий каталізатор, такий як гідрохлорид піридину.

Альтернативно, сполуку Формули XV можна одержати в дві стадії (а) взаємодією діаміну Формули XIII з ацилгалоїдом Формули R₂C(O)Cl або R₂C(O)Br з утворенням сполуки Формули XIV і потім (б) циклізацією. На стадії (4а) ацилгалоїд додають до розчину діаміну в інертному розчиннику, такому як ацетонітрил, піридин або дихлорметан. Реакцію проводять при кімнатній температурі. На стадії (4б) продукт стадії (4а) нагрівають в спиртовому розчиннику в присутності основи. Переважно продукт стадії (4а) кип'ятять в етанолі в присутності надлишку триетиламіну або нагрівають метанольний аміак. Альтернативно, стадію (4б) проводять шляхом нагрівання продукт стадії (4а) в піридині. Якщо стадію (4а) проводили в піридині, стадію (4б) проводять при нагріванні реакційної суміші після аналізу показала, що стадія (4а) закінчилась.

На стадії (5) Схеми реакції I, 4-дибензиламіно-1H-імідазо[4,5-c]піридин Формули XV підрують одержуючи 4-аміно-1H-імідазо[4,5-c]піридин Формули I. Переважно сполуку Формули XV нагрівають в мурашиній кислоті в присутності гідроксиду паладію на вугіллі. Продукт або його фармацевтично прийнятну сіль можна виділити використовуючи 9 загальновідомі способи.

Схема реакцій I



Сполуки винаходу можна одержати згідно з Схемою реакцій II, де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 і X є такими як визначено вище, Bn є бензилом, BOC є трет-бутоксикарбонілом і W є O або S.

На стадії (1) Схеми реакції II, амінозахисні групи 1H-імідазо[4,5-c]піридину Формули XVI видаляють з утворенням 1H-імідазо[4,5-c]піридину Формули II. Переважно розчин сполуки Формули XVI в придатному розчиннику, такому як дихлорметан, обробляють трифторметансульфоною кислотою при кімнатній температурі. Сполуки Формули XVI можна одержати використовуючи способи синтезу описані на Схемі реакцій I. На стадії (1) 2,4-дисульфонат Формули X реагує з аміном Формули BOC-NR₅-X-NH₂. Стадії 2-4 потім проводять як описано вище з утворенням сполуки Формули XVI, яка є підвидом Формули XV.

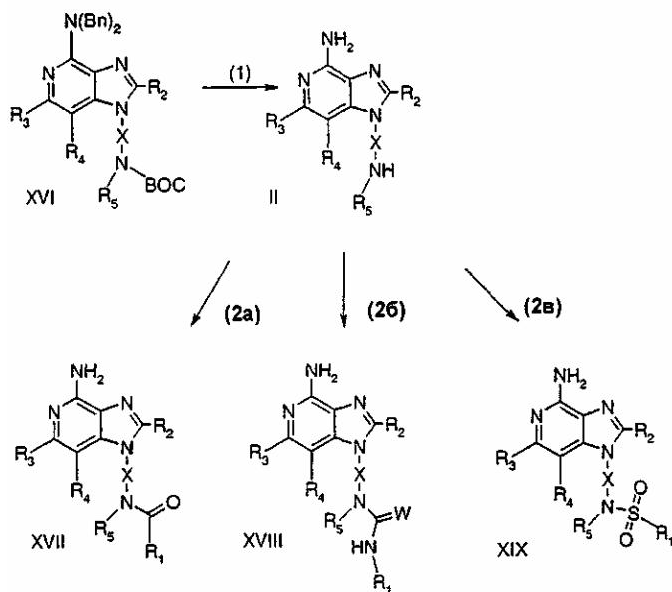
На стадії (2a) Схеми реакції II, 1H-імідазо[4,5-c]піридин Формули II реагує з хлоридом кислоти Формули R₁-C(O)Cl або ангідридом кислоти Формули R₁-C(O)OC(O)-R₁ з утворенням 1H-імідазо[4,5-c]піридин-1-іламідом Формули XVII, який є підвидом Формули I. Реакцію переважно проводять додаючи хлорид кислоти або ангідрид кислоти до розчину сполуки Формули II в придатному розчиннику, такому як дихлорметан або ацетонітрил, в присутності основи, такої як триетиламін. Реакцію можна провести при пониженій температурі (0°C) або при кімнатній температурі. Продукт або його фармацевтично прийнятну сіль можна виділити використовуючи загальновідомі способи.

На стадії (2b) Схеми реакції II, 1H-імідазо[4,5-c]піридин Формули II реагує з ізоціанатом Формули R₁-N=C=O або з ізотіоціанатом Формули R₁-N=C=S з утворенням 1H-імідазо[4,5-c]піридин-1-ілсечовини або тіосечовини Формули XVIII. Реакцію переважно проводять додаючи ізоціанат або ізотіоціанат до розчину сполуки Формули II в придатному розчиннику, такому як дихлорметан. Необов'язково, реакцію можна провести при пониженій температурі (0°C). Продукт або його фармацевтично прийнятну сіль можна виділити використовуючи загальновідомі способи.

На стадії (2в) Схеми реакції II, 1H-імідазо[4,5-c]піридин Формули II реагує з сульфонілхлоридом Формули R₁-S(O)₂Cl або сульфоновим ангідридом Формули R₁-S(O)₂OS(O)₂-R, з утворенням 1H-імідазо[4,5-c]піридин-1-ілсульфонамідом Формули XIX. Реакцію переважно проводять додаючи сульфонілхлорид або сульфоновий ангідрид до розчину сполуки Формули II в придатному розчиннику, такому як дихлорметан в

присутності основи, такої як триетиламін. Реакцію можна провести при пониженій температурі (0°C) або при кімнатній температурі. Продукт або його фармацевтично прийнятну сіль можна виділити використовуючи загальновідомі способи.

Схема реакції II

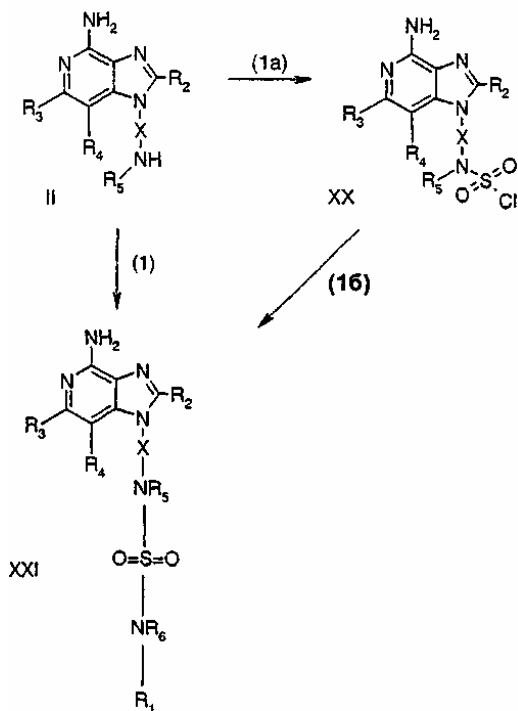


Сполуки винаходу можна одержати згідно з Схемою реакції III, де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і X , є такими як визначено вище.

На стадії (1) Схеми реакції III, 1H-імідазо[4,5-с]піридин Формули II реагує з сульфамойлхлоридом Формули $R-N(R_6)S(O)_2Cl$ з утворенням 1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-ілсульфамідом Формули XXI. Переважно сульфамойлхлорид додають до розчину сполуки Формули II в придатному розчиннику, такому як 1,2-дихлоретан в присутності основи, такої як триетиламін. Реакцію можна провести при підвищеній температурі. Продукт або його фармацевтично прийнятну сіль можна виділити використовуючи загальновідомі способи.

Альтернативно, сульфамід Формули XXI можна одержати в дві стадії (а) взаємодією 1H-імідазо[4,5-с]піридину Формули II з сульфурилхлоридом з утворенням *in situ* сульфамойлхлориду Формули XX і потім (б) взаємодією сульфамойлхлоридом з аміном Формули $R_1-N(R_6)H$. На стадії (1а) реакцію проводять додаючи розчин сульфурилхлориду в дихлорметані до розчину сполуки Формули II в присутності 1 еквіваленту 4-(диметиламіно)піридину. Реакцію переважно проводять при пониженій температурі (-78°C). Необов'язково, після завершення додавання реакційну суміш залишають нагріватись до кімнатної температури. На стадії (1б) розчин, що містить 2 еквіваленти $R_1-N(R_6)H$ і 2 еквіваленти триетиламіну в дихлорметані додають до реакційної суміші з стадії (1а). Реакцію переважно проводять при пониженій температурі (-78°C). Продукт або його фармацевтично прийнятну сіль можна виділити використовуючи загальновідомі способи.

Схема реакції III



Сполуки винаходу можна одержати згідно з Схемою реакції IV, де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , і X є такими як визначено вище і ВОС є трет-бутоксикарбонілом.

На стадії (1) Схеми реакції IV, 2,4-дигідрокси-3-нітропіридин Формули XXII хлорують використовуючи загальновідомі хлорувальні агенти з утворенням 2,4-дихлор-3-нітропіридину Формули XXIII. Переважно, сполуку Формули XXII об'єднують з оксихлоридом фосфору і нагрівають. Багато 2,4-дигідрокси-3-нітропіридинів Формули XXII відомі, а інші можна легко одержати використовуючи відомі методики синтезу, дивіться наприклад, [Lindstrom et al., патент US 5,446,153 і посилання приведені тут].

На стадії (2) Схеми реакції IV, 2,4-дихлор-3-нітропіридин Формули XXIII реагує з аміном Формули ВОС- NR_5 - X - NH_2 з утворенням 2-хлор-3-нітропіридину Формули XXIV. Реакцію переважно проводять додаючи амін до розчину сполуки Формули XXIII в придатному розчиннику, такому як N,N -диметилформамід в присутності третинного аміну, такого як триетиламін, і, необов'язково, нагрівають.

На стадії (3) Схеми реакції IV, 2-хлор-3-нітропіридин Формули XXIV реагує з фенолом з утворенням 3-нітро-2-феноксипіридину Формули XXV. Фенол реагує з гідридом натрію в придатному розчиннику, такому як диглім або тетрагідрофуран з утворенням феноксиду. Феноксид потім реагує при кімнатній температурі або, необов'язково, при підвищеній температурі, з сполукою Формули XXIV.

На стадії (4) Схеми реакції IV, 3-нітро-2-феноксипіридин Формули XXV відновлюють з утворенням 3-аміно-2-феноксипіридину Формули XXVI. Переважно, відновлення проводять використовуючи загальновідомий гетерогенний каталізатор, такий як платина на вугіллі або паладій на вугіллі. Реакцію зручно проводити в апараті Парра в придатному розчиннику, такому як ізопропіловий спирт, толуол або їх суміші.

На стадії (5) Схеми реакції IV, 3-аміно-2-феноксипіридин Формули XXVI реагує з карбоною кислотою або її еквівалентом з утворенням 4-фенокси-1H-імідазо[4,5-c]піридину Формули IV. Придатними еквівалентами карбонової кислоти є ортоестери і 1,1-діалкоксилалканоати. Карбонову кислоту або еквівалент вибирають, так щоб одержати бажаний R_2 замісник в сполуці Формули IV. Наприклад, триетилортоформіат буде давати сполуку, де R_2 є воднем, і триметилортовалерат буде давати сполуку, де R_2 є бутилом. Реакцію можна провести у відсутності розчинника або в інертному розчиннику, такому як толуол. Реакцію проводять при достатньому нагріванні для видалення спирту або води з утворенням біпродукту реакції. Необов'язково, може бути включений каталізатор, такий як гідрохлорид піридину.

Альтернативно, стадію (5) проводять шляхом (i) взаємодії сполуки Формули XXVI з ацилгалоїдом Формули $R_2C(O)Cl$ або $R_2C(O)Br$ і потім (ii) циклізували. В частині (i) ацилгалоїд додають до розчину сполуки Формули XXV в інертному розчиннику, такому як ацетонітрил, піридин або дихлорметан. Реакцію проводять при кімнатній температурі. Необов'язково, може бути доданий каталізатор, такий як гідрохлорид піридину. В частині (ii) продукт частини (i) нагрівають в піридині. Якщо стадію (i) проводять в піридині, потім дві стадії об'єднують в одну стадію.

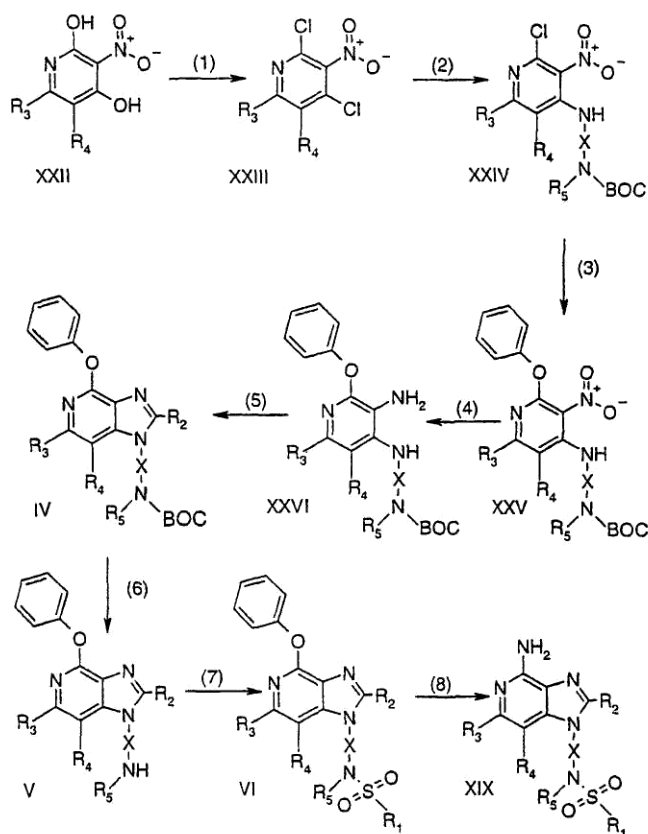
На стадії (6) Схеми реакції IV, ВОС групу видаляють з сполуки Формули IV з утворенням 4-фенокси-1H-імідазо[4,5-c]піридину Формули V. Переважно розчин сполуки Формули IV в придатному розчиннику, такому як дихлорметан обробляють трифтороцтовою кислотою або хлорводневою кислотою при пониженої температурі.

На стадії (7) Схеми реакції IV, 4-фенокси-1H-імідазо[4,5-c]піридин Формули V перетворюють у 4-фенокси-1H-імідазо[4,5-c]піридин-1-ілсульфонамід Формули VI використовуючи спосіб стадії (2в) Схеми реакції II.

На стадії (8) Схеми реакції IV, 4-фенокси-1H-імідазо[4,5-c]піридин-1-ілсульфонамід Формули VI амінують з утворенням 4-аміно-1H-імідазо[4,5-c]піридин-1-ілсульфонамиду Формули XIX. Реакцію проводять об'єднуючи сполуку Формули VI з ацетатом амонію в закритій колбі і нагрівають ($-150^{\circ}C$). Продукт або його

фармацевтично прийнятну сіль можна виділити використовуючи загальновідомі способи.

Схема реакції IV



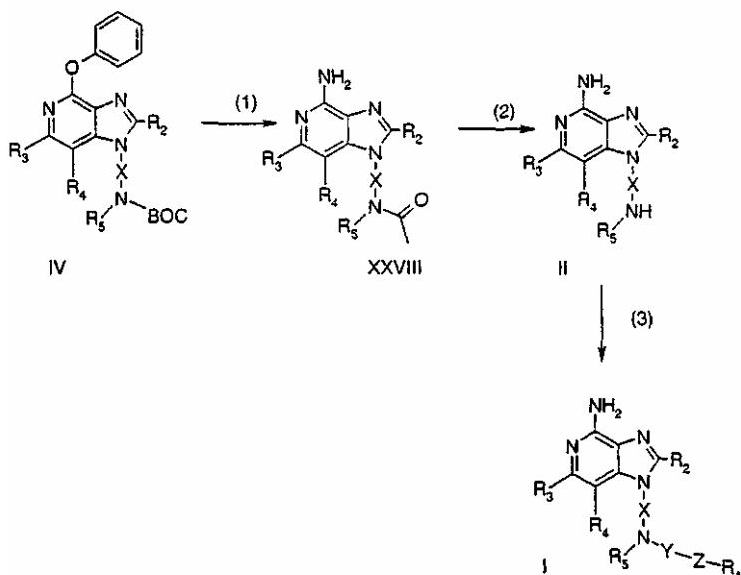
Сполуки винаходу можна одержати згідно з Схемою реакції V, де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 і X є такими як визначено вище і BOC є трет-бутоксикарбонілом.

На стадії (1) Схеми реакції V, 4-фенокси-7Н-імідазо[4,5-с]піридин Формули IV амінують з утворенням N-(4-аміно-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)ацетаміду Формули XXVIII, який є підвидом Формули I. Переважно, сполуку Формули IV об'єднують з ацетатом амонію при підвищеній температурі (140-160°C). Необов'язково, реакцію можна провести в колбі під тиском.

На стадії (2) Схеми реакції V, N-(4-аміно-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)ацетамід Формули XXVIII гідролізують в кислому середовищі з утворенням 1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну Формули II. Переважно, сполуку Формули XXVIII об'єднують з сумішшю водна хлорводнева кислота/етанол і нагрівають.

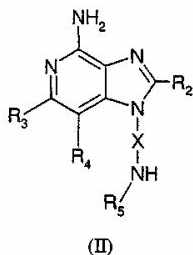
На стадії (3) Схеми реакції V, 1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-амін Формули II перетворюють використовуючи загальновідомі способи у сечовини або тіосечовини Формули I. Наприклад, сполука Формули II може реагувати з ізоціанатом Формули $R_1N=C=O$. Реакцію можна проводити додаючи ізоціанат до розчину сполуки Формули II в придатному розчиннику, такому як хлороформ, необов'язково, в присутності основи, такої як триетиламін, при кімнатній температурі. Альтернативно, сполука Формули II може реагувати з ізотіоціанатом Формули $R_1N=C=S$, сульфонілізоціанатом Формули $R_1S(O_2)N=C=O$ або карбамоїлхлоридом Формули $R_1R_6NC(O)Cl$. Продукт або його фармацевтично прийнятну сіль можна виділити використовуючи загальновідомі способи.

Схема реакції V



Винахід також забезпечує нові сполуки корисні як проміжні продукти в синтезі сполук Формули I. Ці проміжні продукти мають структурні Формули (II)-(VI), описані більш детально нижче.

Один з класів проміжних сполук має Формулу (II):



в якій:

X є алкіленом або алкеніленом;
R² вибирають з групи, що містить:

- водень;
- алкіл;
- алкеніл;
- алкіл-O-алкіл;
- алкіл-S-алкіл;
- алкіл-O-арил;
- алкіл-S-арил;
- алкіл-O-алкеніл;
- алкіл-S-алкеніл; і
- алкіл або алкеніл заміщений одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що

містить:

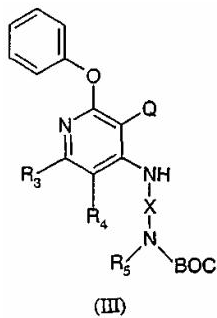
- OH;
- галоген;
- N(R₆)₂;
- CO-N(R₆)₂;
- CS-N(R₆)₂;
- SO₂-N(R₆)₂;
- NR₆-CO-C₁₋₁₀алкіл;
- NR₆-CS-C₁₋₁₀алкіл;
- NR₆-SO₂-C₁₋₁₀алкіл;
- CO-C₁₋₁₀алкіл;
- CO-O-C₁₋₁₀алкіл;
- N₃;
- арил;
- гетероарил;
- гетероцикліл;
- CO-арил; і
- CO-гетероарил;

R₃ і R₄, незалежно, вибирають з групи, що містить водень, алкіл, алкеніл, галоген, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно і алкілтіо; і

R₅ є H або C₁₋₁₀алкілом, або R₅ може зв'язаний з X утворюючи кільце, що містить один або два гетероатоми;

кожен R₆ є, незалежно, H або C₁₋₁₀алкілом;

або її фармацевтично прийнятна сіль
Інший клас проміжних сполук має Формулу III:



в якій:

Q є NO₂ або NH₂;

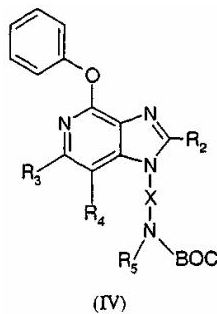
X є алкіленом або алкеніленом;

R₃ і R₄, незалежно, вибирають з групи, що містить водень, алкіл, алкеніл, галоген, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно і алкілтіо; і

R₅ є H або C₁₋₁₀алкілом, або R₅ може зв'язаний з X утворюючи кільце, що містить один або два гетероатоми;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

Інший клас проміжних сполук має Формулу (IV):



в якій:

X є алкіленом або алкеніленом;

R² вибирають з групи, що містить:

-водень;

-алкіл;

-алкеніл;

-алкіл-O-алкіл;

-алкіл-S-алкіл;

-алкіл-O-арил;

-алкіл-S-арил;

-алкіл-O-алкеніл;

-алкіл-S-алкеніл; і

-алкіл або алкеніл заміщений одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить:

-ОН;

-галоген;

-N(R₆)₂;

-CO-N(R₆)₂;

-CS-N(R₆)₂;

-SO₂-N(R₆)₂;

-NRe-CO-C₁₋₁₀алкіл;

-NR₆-CS-C₁₋₁₀алкіл;

-NR₆-SO₂-C₁₋₁₀алкіл;

-CO-C₁₋₁₀алкіл;

-CO-O-C₁₋₁₀алкіл;

-N₃;

-арил;

-гетероарил;

-гетероцикліл;

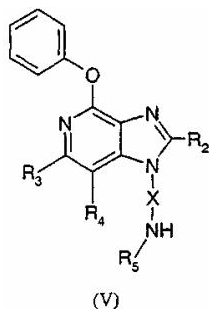
-CO-арил; і

-CO-гетероарил;

R₃ і R₄, незалежно, вибирають з групи, що містить водень, алкіл, алкеніл, галоген, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно і алкілтіо;

R₅ є H або C₁₋₁₀алкілом, або R₅ може зв'язаний з X утворюючи кільце, що містить один або два гетероатоми; і

кожен R_6 є, незалежно, H або C_{1-10} алкілом;
або її фармацевтично прийнятна сіль.
Інший клас проміжних сполук має Формулу (V):



в якій:

X є алкіленом або алкеніленом; R^2 вибирають з групи, що містить:

- водень;
- алкіл;
- алкеніл;
- алкіл-O-алкіл;
- алкіл-S-алкіл;
- алкіл-O-арил;
- алкіл-S-арил;
- алкіл-O-алкеніл;
- алкіл-S-алкеніл; і
- алкіл або алкеніл заміщений одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що

містить:

- OH;
- галоген;
- N(R_6)₂;
- CO-N(R_6)₂;
- CS-N(R_6)₂;
- SO₂-N(R_6)₂;
- NR₆-CO- C_{1-10} алкіл;
- NR₆-CS- C_{1-10} алкіл;
- NR₆-SO₂- C_{1-10} алкіл;
- CO- C_{1-10} алкіл;
- CO-O- C_{1-10} алкіл;
- N₃;
- арил;
- гетероарил;
- гетероцикліл;
- CO-арил; і
- CO-гетероарил;

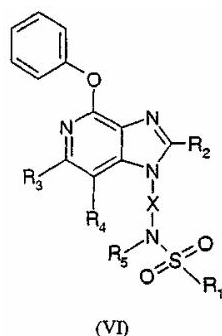
R_3 і R_4 , незалежно, вибирають з групи, що містить водень, алкіл, алкеніл, галоген, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно і алкілтіо; і

R_5 є H або C_{1-10} алкілом, або R_5 і X можуть зв'язані утворювати кільце, що містить один або два гетероатоми;

кожен R_6 є, незалежно, H або C_{1-10} алкілом;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

Інший клас проміжних сполук має Формулу (VI):



в якій:

X є алкіленом або алкеніленом;

R_1 є арилом, гетероарилом, гетероциклілом, C_{1-20} алкілом або C_{2-20} алкенілом, кожен з яких може бути незаміщеним або заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які незалежно вибирають з групи, що містить:

- алкіл;
- алкеніл;
- арил;
- гетероарил;
- гетероцикліл;
- заміщений циклоалкіл;
- О-алкіл;
- О-(алкіл)₀₋₁-арил;
- О-(алкіл)₀₋₁-гетероарил;
- О-(алкіл)₀₋₁-гетероцикліл;
- COOH;
- CO-O-алкіл;
- CO-алкіл;
- S(O)₀₋₂-алкіл;
- S(O)₀₋₂-(алкіл)₀₋₁-арил;
- S(O)₀₋₂-(алкіл)₀₋₁-гетероарил;
- S(O)₀₋₂-(алкіл)₀₋₁-гетероцикліл;
- (алкіл)₀₋₁-N(R₆)₂;
- (алкіл)₀₋₁-NR₆-CO-O-алкіл;
- (алкіл)₀₋₁-NR₆-CO-алкіл;
- (алкіл)₀₋₁-NR₆-CO-арил;
- (алкіл)₀₋₁-NR₆-CO-гетероарил;
- N₃;
- галоген;
- галогеналкіл;
- галогеналкокси;
- CO-галогеналкіл;
- CO-галогеналкокси;
- NO₂;
- CN;
- ОН;
- SH; і у випадку алкілу, алкенілу і гетероциклілу, оксо;

R² вибирають з групи, що містить:

- водень;
- алкіл;
- алкеніл;
- алкіл-О-алкіл;
- алкіл-S-алкіл;
- алкіл-О-арил;
- алкіл-S-арил;
- алкіл-О-алкеніл;
- алкіл-S-алкеніл; і
- алкіл або алкеніл заміщений одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що

містить:

- ОН;
- галоген;
- N(R₆)₂;
- CO-N(R₆)₂;
- CS-N(R₆)₂;
- SO₂-N(R₆)₂;
- NR₆-CO-C₁₋₁₀алкіл;
- NR₆-CS-C₁₋₁₀алкіл;
- NR₆-SO₂-C₁₋₁₀алкіл;
- CO-C₁₋₁₀алкіл;
- CO-O-C₁₋₁₀алкіл;
- N₃;
- арил;
- гетероарил;
- гетероцикліл;
- CO-арил; і
- CO-гетероарил;

R₃ і R₄, незалежно, вибирають з групи, що містить водень, алкіл, алкеніл, галоген, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно і алкілтіо; і

R₅ є Н або C₁₋₁₀алкілом, або R₅ і Х можуть зв'язані утворювати кільце, що містить один або два гетероатоми;

кожен R₆ є, незалежно, Н або C₁₋₁₀алкілом;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

Як тут використовується, терміни "алкіл", "алкеніл" і префікс "алк-" включають як нерозгалужені, так і розгалужені ланцюгові групи і циклічні групи, тобто циклоалкільні і циклоалкенільні. Якщо не вказано інше, ці групи містять від 1 до 20 атомів вуглецю, причому алкенільні групи містять від 2 до 20 атомів вуглецю. Переважні групи взагалі мають до 10 атомів вуглецю. Циклічні групи можуть бути моноциклічними або поліциклічними і переважно мають від 3 до 10 атомів вуглецю в кільці. Прикладами циклічних груп є циклопропіл, циклопентил, циклогексил, циклопропілметил і адамантил.

Термін "галоалкіл" включає групи, що є заміщеними одним або більшою кількістю атомів галогену, включно з перфторованими групами. Це також стосується груп, які містять префікс "гало-". Прикладами придатних галоалкільних груп є хлорметил, трифторметил і т.і.

Термін "арил", як тут використовується, включає карбоциклічні ароматичні кільця або циклічні системи. Прикладами арильних груп є феніл, нафтил, біфеніл, флуореніл і інденіл. Термін "гетероарил" включає ароматичні кільця або циклічні системи, що містять, принаймні, один гетероатом в кільці (наприклад, O, S, N). Придатними гетероарильними групами є фурил, тієніл, піридил, хінолініл, ізохінолініл, індолил, ізоіндолил, тριαзоліл, піроліл, тетразоліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, тіазоліл, бензофураніл, бензотіофеніл, карбазоліл, бензоксазоліл, піримідиніл, бензоімідазоліл, хіноксалініл, бензотіазоліл, нафтиридиніл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, пуриніл, хінозолініл і так далі.

"Гетероцикліл" включає неароматичні кільця або циклічні системи, які містять принаймні один гетероатом в кільці (наприклад, O, S, N) і включають всі повністю насичені і частково ненасичені похідні згаданих вище гетероарильних груп. Прикладами гетероциклічних груп є піролідиніл, тетрагідрофураніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл, піперазиніл, тіазолідиніл, ізотіазолідиніл, імідазолідиніл.

Арильні, гетероарильні і гетероциклільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більшою кількістю замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить алкіл, алкокси, метилендіокси, етилендіокси, алкілтіо, галогеналкіл, галогеналкокси, галогеналкілтіо, галоген, нітро, гідрокси, меркапто, ціано, карбокси, форміл, арил, арилокси, арилтіо, ариалкокси, ариалкілтіо, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилтіо, гетероарил алкокси, гетероарилалкілтіо, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, гетероцикліл, гетероциклоалкіл, алкілкарбоніл, алкенілкарбоніл, алкоксикарбоніл, галогеналкілкарбоніл, галогеналкоксикарбоніл, алкілтіокарбоніл, арилкарбоніл, гетероарилкарбоніл, арилоксикарбоніл, гетероарилоксикарбоніл, арилтіокарбоніл, гетероарилтіокарбоніл, алканоліокси, алканолітіо, алканоліламіно, арилкарбонілокси, арилсафонуїо, алкіламіносульфоніл, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, гетероарилсульфоніл, арилдіазиніл, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, арилалкілсульфоніламіно, алкілкарбоніламіно, алкенілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, арилалкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероарилалкілкарбоніламіно, алкілсульфоніламіно, алкенілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, арилалкілсульфоніламіно, гетероарилалкілсульфоніламіно, алкіламінокарбоніламіно, алкеніламінокарбоніламіно, ариламінокарбоніламіно, арилалкіламінокарбоніламіно, гетероарилалкіламінокарбоніламіно і, у випадку гетероциклілу, оксо. Якщо для будь-яких інших груп вказано, що є "заміщеними" або "необов'язково заміщеними", тоді ці групи також можуть бути заміщені одним або більшою кількістю згаданих вище замісників.

Деякі замісники є особливо переважними. Наприклад, Y є переважно -CO-; Z є переважно -NR₆-; і R₁ є переважно C₁₋₄-алкілом, арилом або заміщеним арилом. Переважними R₂ групами є алкільні групи, що мають 1-4 атоми вуглецю (тобто, метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, і трет-бутил), метоксиетил, етоксиметил і циклопропілметил. R₃ і R₄ є, переважно, метилами. Один або більша кількість цих переважних замісників, якщо присутні, можуть бути присутні в сполуці винаходу в будь-якій комбінації.

Винахід включає сполуки описані тут у будь-якій їх фармацевтично прийнятній формі, включаючи ізомери, такі як діастереомери та енантіомери, солі, сольвати, поліморфні форми, тощо. Зокрема, якщо сполука є оптично активною, винахід особливо включає кожний з енантіомерів сполуки, а також рацемічні суміші енантіомерів.

Фармацевтичні композиції та біологічна активність

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом містять терапевтично ефективну кількість сполуки винаходу, як описано вище, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, достатню для викликання терапевтичного ефекту, такого як індукція цитокінів, протипухлинна активність і/або антивірусна активність. Незважаючи на те, що точна кількість активної сполуки, яка використовується у фармацевтичній композиції згідно з винаходом буде змінюватись в залежності від факторів, що відомі спеціалісту у цій галузі, такі як фізична та хімічна природа сполуки, природа носія, прописаний режим дозування, передбачається, що композиції згідно з винаходом будуть містити достатню кількість активного інгредієнту для забезпечення дози від приблизно 100нг/кг до приблизно 50мг/кг, переважно від приблизно 10мкг/кг до приблизно 5мг/кг сполуки для суб'єкта. Можуть використовуватися будь-які традиційні дозовані форми, такі як таблетки, лозенги, парентеральні композиції, сиропи, креми, мазі, аерозольні композиції, трансдермальні пластирі, трансмукозальні пластирі, тощо.

Сполуки згідно з винаходом можуть вводитися як окремий терапевтичний агент в режимі лікування, або сполуки згідно з винаходом можуть вводитися у комбінації ще з одним іншим або з іншими активними агентами, включаючи додаткові модифікатори імунної відповіді, антивірусні агенти, антибіотики, антитіла, протеїни, пептиди, олігонуклеотиди, тощо.

Показано, що сполуки згідно з винаходом індують продукування певних цитокінів в експериментах, проведених згідно з набором тестів, що представлені нижче. Ці результати показують, що сполуки є корисними як модифікатори імунної відповіді, які модулюють імунну відповідь багатьма різними шляхами, і це робить їх корисними при лікуванні цілого ряду розладів.

Цитокіни, продукування яких може індукуватися шляхом введення сполук згідно з винаходом, в загальному випадку включають інтерферон- α (IFN- α) і/або фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), а також деякі інтерлейкіни (IL). Цитокіни, біосинтез яких може індукуватися сполуками за винаходом включають IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 та IL-12, та різноманітність інших цитокінів. Серед інших впливів ці та інші цитокіни можуть інгубувати продукування вірусу та ріст клітин пухлини, що робить ці сполуки корисними при лікуванні вірусних захворювань та пухлин. Відповідно, винахід забезпечує спосіб індукції біосинтезу цитокінів у тварин, що передбачає введення тварині ефективної кількості сполуки або композиції за винаходом.

Було встановлено, що деякі сполуки винаходу переважно індують експресію IFN- α в популяції гематопоетичних клітин, таких, як PBMC (мононуклеарні клітини периферійної крові), що містять pDC2

клітини (попередники дендритних клітин типу 2) без супутнього продукування значних рівнів цитокінів запалення.

У доповнення до здатності індукувати продукування цитокінів сполуки згідно з винаходом викликають інші аспекти природженої імунної відповіді. Наприклад, може бути стимульована активність природних клітин-кілерів, ефект, який може виникати завдяки індуванню цитокінів. Сполуки також можуть активувати макрофаги, які в свою чергу стимулюють секрецію оксиду азоту і продукування додаткових цитокінів. Крім того, сполуки можуть викликати проліферацію та диференціацію В-лімфоцитів.

Сполуки винаходу також можуть мати вплив на набуту імунну відповідь. Наприклад, незважаючи на те, що не передбачається існування будь-якого безпосереднього впливу на Т-клітини або безпосередню індукцію цитокінів Т-клітин, продукування цитокіну IFN- γ Т-хелперами типу 1 (Th1) індукується опосередковано і продукування цитокінів IL-4, IL-5 та IL-13 хелперами типу 2 (Th2) інгібується при введенні сполук згідно з винаходом. Ця активність означає, що сполуки є корисними при лікуванні захворювань, при яких є бажаним підвищення Th1 відповіді та/або зниження Th2 відповіді. З огляду на здатність сполук винаходу інгібувати Th2 імунну відповідь, сполуки, як очікується, будуть корисними при лікуванні atopічних захворювань, наприклад, atopічного дерматиту, астми, алергії, алергічного риніту; системної еритематозної вовчанки; як вакцинний ад'ювант для імунітету, опосередкованого клітинами; та можливі як засіб для лікування рецидивуючих грибкових захворювань та хламідій.

Модифікуючий вплив сполук на імунну відповідь робить їх корисними при лікуванні широкого переліку станів. Завдяки їх здатності індукувати продукування цитокінів, таких як IFN- α та TNF- α , сполуки є особливо корисними при лікуванні вірусних захворювань та раку. Ця імуномодуюча активність передбачає, що сполуки згідно з винаходом є корисними при лікуванні захворювань, таких як, але не обмежується, вірусні захворювання, включаючи генітальні бородавки, звичайні бородавки, підошвенні бородавки, гепатит В, гепатит С, вірус звичайного герпесу типу 1 та типу 2, контагіозний молюск, віспа, особливо віспа голови, ВІЧ, ЦМВ, VZV, риновірус, аденовірус, вірус грипу та парогрипу, інтраепітеліальні неоплазії, такі, як цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, папіломавірус людини (HPV) та асоційовані неоплазії, грибкові захворювання, наприклад, кандидоз, аспергілез та криптококовий менінгіт, неопластичні захворювання, наприклад, карцинома базальних клітин, лейкемія ворсинчатих клітин, саркома Капоші, карцинома ниркових клітин, карцинома лускатих клітин, мієлогенна лейкемія, множинна мієлома, лімфома не-Ходжкіна, шкірна Т-клітин лімфома, та інші види раку, паразитарні захворювання, наприклад, пневмоцистис карнії, криптоспоридіоз, гістоплазмоз, токсоплазмоз, трипаносомна інфекція та лешманіоз, бактеріальні інфекції, наприклад, туберкульоз та мікобактеріум авіум. Додатковими захворюваннями або станами, які можуть лікуватися при використанні сполук винаходу є актинічний кератоз, екзема, еозинфілія, есенціальна тромбоцитемія, проказа, розсіяний склероз, синдром Оммена, дисковидна вовчанка, захворювання Бовена, бовеноїдний папулез, алопеція ареата, інгібування утворення келоїдів після хірургічного втручання та інших типів шрамів після хірургічного втручання. Крім того, ці сполуки можуть покращувати або стимулювати заживлення ран, включаючи хронічні рани. Сполуки можуть бути корисними при лікуванні опортуністичних інфекцій та пухлин, що виникають після пригнічення імунітету, опосередкованого клітинами у, наприклад, пацієнтів, яким вживлюють трансплантат, ракових хворих та пацієнтів, хворих на ВІЧ.

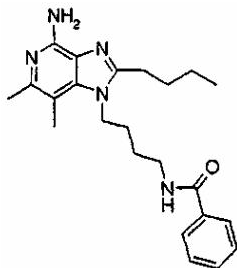
Кількість сполуки, ефективною для індукції біосинтезу цитокінів є кількість, що достатня для того, щоб викликати продукування певної кількості однієї або більшої кількості типів клітин, таких як моноцити, макрофаги, дендритичні клітини і В-клітини, продукуючи такі кількості одного або більшої кількості цитокінів, таких як, наприклад, IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 та IL-12, що збільшують понад вихідного рівня рівень цих цитокінів. Точна кількість буде варіюватися в залежності від факторів, що відомі у цій галузі, але очікується, що це буде доза від приблизно 100нг/кг до приблизно 50мг/кг, переважно від приблизно 10мкг/кг до приблизно 5мг/кг. Винахід також забезпечує спосіб лікування вірусної інфекції у тварини та спосіб лікування неопластичного захворювання у тварин, що передбачає введення тварині ефективної кількості сполуки або композиції винаходу. Кількістю, що є ефективною для лікування або інгібування вірусної інфекції, є кількість, яка буде спричиняти зменшення одного або більшої кількості проявів вірусної інфекції, таких як вірусні ушкодження, вірусне навантаження, швидкість продукування вірусу та смертність у порівнянні з необробленими контрольними тваринами. Точна кількість буде варіюватись в залежності від факторів, що відомі у цій галузі техніки, але очікується, що доза становить від приблизно 100нг/кг до приблизно 50мг/кг, бажано від приблизно 10мкг/кг до приблизно 5мг/кг. Кількістю сполуки, ефективною для лікування неопластичного стану, є кількість, що буде спричиняти зменшення розміру пухлини або кількості пухлинних локусів. З іншого боку, точна кількість буде варіюватись в залежності від факторів, що відомі у даній галузі, але очікується, що доза буде складати від приблизно 100нг/кг до приблизно 50мг/кг, переважно від приблизно 10мкг/кг до приблизно 5мг/кг.

Винахід також описується наступними прикладами, які призначені тільки для ілюстрації і не призначені для обмеження винаходу будь-яким чином.

В прикладах приведених нижче деякі сполуки очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії використовуючи автоматизовану систему очищення Waters Fraction Lypx. Одержані фракції ВЕРХ аналізували використовуючи Micromass LC-TOFMS і прийнятні фракції об'єднували і центрифугували випаровуванням одержуючи трифторацетатну сіль бажаної сполуки. Phenomenex Luna C18(2), 21,2x50мм, розмір часточок 10 мікрон, розмір пор 100Å; швидкість потоку: 25мл/хв; нелінійний градієнт елювання від 5-95% В протягом 12хв, потім витримували 95% В протягом 2хв, де А є 0,05% трифтороцтова кислота/вода і В є 0,05% трифтороцтова кислота/ацетонітрил; фракції збирали за допомогою маселективного тригерування.

Приклад 1

N-[4-(4-Аміно-2-бутил-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]бензамід



Частина А

Триетиламін (16,8мл, 123,8ммоль) додавали до суспензії 4-гідрокси-5,6-диметил-3-нітро-2(1Н)-піридону (7,6г, 41,2ммоль) в дихлорметані (200мл). Одержану суміш охолоджували на бані з льодом. Додавали ангідрид трифторметилсульфонової кислоти (13,7мл, 82,5ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Однією порцією додавали моно-трет-бутоксикарбоніл-1,4-бутилдіамін (7,6г, 41,2ммоль) і реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури. Через 1 годину реакційну суміш промивали 1% водним розчином карбонату натрію (2x100мл), сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт. Цей матеріал розчиняли в дихлорметані і переносили на шар силікагелю. Силікагель елюювали спочатку дихлорметаном до видалення деяких домішок і потім 2-5% етилацетату в дихлорметані для видалення бажаного продукту. Фракції, що містять продукт, об'єднували і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 12г 4-({(трет-бутоксикарбоніл)аміно}бутил)аміно-5,6-диметил-3-нітропіридин-2-ілу трифторметансульфонату як світло-жовте масло.

Частина В

Матеріал з Частини А об'єднували з триетиламіном (2,5г, 24,7ммоль), дибензиламіном (4,8г, 24,7ммоль) і толуолом (150мл) і потім кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш промивали 1% водним розчином карбонату натрію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт. Цей матеріал розчиняли в дихлорметані і переносили на силікагель. Силікагель елюювали 2-20% етилацетату в дихлорметані. Фракції, що містять продукт, об'єднували і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи ~13г трет-бутил 4-{{2-(дибензиламіно)-5,6-диметил-3-нітропіридин-4-іл}аміно}бутилкарбамату.

Частина С

Боргідрид натрію (1,4г, 36ммоль) повільно додавали до розчину гідрату хлориду нікелю (2,9г, 12,3ммоль) в метанолі і одержану суміш перемішували протягом 30 хвилин. Розчин матеріалу з Частини В в метанолі додавали однією порцією. Боргідрид натрію повільно додавали до утворення безбарвної піни. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок об'єднували з дихлорметаном і суміш фільтрували видаляючи сіль. Фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи ~12г трет-бутил 4-{{3-аміно-2-(дибензиламіно)-5,6-диметилпіридин-4-іл}аміно}бутилкарбамату.

Частина D

Валерилхлорид (3мл, 24,7ммоль) додавали до розчину матеріалу з Частини С в ацетонітрилі (200мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок об'єднували з етанолом і триетиламіном (5г, 49ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі і потім концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок розділяли між дихлорметаном і водою. Дихлорметановий шар відокремлювали і потім переносили на колонку з силікагелем. Колонку елюювали 9:90:1 етилацетат:дихлорметан:метанол. Фракції, що містять продукт, об'єднували і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 6,5г трет-бутил 4-{{2-бутил-4-(дибензиламіно)-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл}бутилкарбамату як масло.

Частина Е

Трифторметансульфову кислоту (16г, 107ммоль) додавали до розчину матеріалу з Частини D (6,5г, 11,4ммоль) в дихлорметані (250мл). Одержану суміш перемішували протягом ночі. Додавали гідроксид амонію (50мл) і воду (100мл) і одержану суміш перемішували протягом 30 хвилин. Шари розділяли і водну фракцію екстрагували дихлорметаном (100мл). Органічні фракції об'єднували, промивали 1% водним розчином карбонату натрію, промивали розсолон і концентрували при пониженому тиску. Залишок об'єднували з метанолом (30мл), перемішували протягом 30 хвилин і фільтрували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок об'єднували з 1% водним розчином карбонату натрію і перемішували. Суміш екстрагували гексаном видаляючи органічні домішки. Водний шар, що містить нерозчинне масло, екстрагували дихлорметаном. Органічний шар об'єднували з сульфатом магнію, перемішували протягом 5 хвилин і фільтрували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перекристалізували з толуолу одержуючи 1г 1-(4-амінобутил)-2-бутил-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну.

Частина F

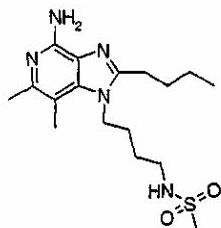
Триетиламін (0,07мл, 0,5ммоль) додавали до розчину 1-(4-амінобутил)-2-бутил-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну (150мг, 0,5ммоль) в дихлорметані (150мл). Реакційну суміш охолоджували на бані з льодом. Додавали бензоїлхлорид (0,07мл, 0,5ммоль) і реакційну суміш прибирали з бані з льодом. Реакційну суміш двічі промивали водою і потім концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою флеш хроматографії використовуючи як елюент 10% метанол в дихлорметані з утворенням маслянистого коричневого матеріалу. Цей матеріал розчиняли в мінімальній кількості ізопропанолу і потім при перемішуванні додавали етансульфову кислоту (55мг, 0,5ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі на ~1 години і потім недовго нагрівали на піщаній бані до гомогенізації суміші. Розчин залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім охолоджували на бані з льодом. Одержаний осад виділяли за допомогою фільтрування одержуючи 111мг N-[4-(4-аміно-2-

бутил-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]бензаміду як кристалічну тверду речовину, Тпл. 127,8-128,8°C.

Аналіз: Розраховано для $C_{23}H_{31}N_5O$: %C, 70,20; %H, 7,94; %N, 17,80. Знайдено: %C, 69,82; %H, 7,70; %N, 17,68.

Приклад 2

N-[4-(4-Аміно-2-бутил-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]метансульфонамід

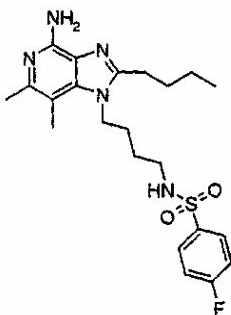


Триетиламін (0,07мл, 0,5ммоль) додавали до розчину 1-(4-амінобутил)-2-бутил-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну (150мг, 0,5ммоль) в дихлорметані (160мл). Реакційну суміш охолоджували на бані з льодом. Додавали метансульфоновий ангідрид (90мг, 0,5ммоль) і реакційну суміш прибирали з бані з льодом. Реакційну суміш перемішували протягом 35 хвилин. Реакційну суміш три рази промивали водою, концентрували при пониженому тиску і розтирали з мінімальною кількістю метилацетату. Одержану кристалічну тверду речовину виділяли за допомогою фільтрування і потім сушили в апараті Абдерхалдена одержуючи 94мг N-[4-(4-аміно-2-бутил-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]метансульфонамід, Тпл. 130-130,5°C.

Аналіз: Розраховано для $C_{17}H_{29}N_5O_2S$: %C, 55,56; %H, 7,95; %N, 19,06. Знайдено: %C, 55,37; %H, 7,89; %N, 18,03.

Приклад 3

N-[4-(4-Аміно-2-бутил-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]-4-фторбензолсульфонамід гідрат

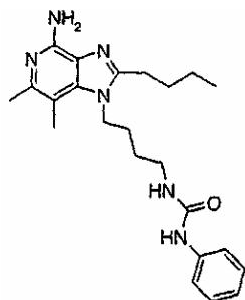


Триетиламін (0,07мл, 0,5ммоль) додавали до розчину 1-(4-амінобутил)-2-бутил-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну (150мг, 0,5ммоль) в дихлорметані (150мл). Реакційну суміш охолоджували на бані з льодом. Додавали 4-фторбензолсульфонілхлорид (113мг, 0,5ммоль) і реакційну суміш прибирали з бані з льодом. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі на 48 годин. Реакційну суміш промивали водою (2x150мл) і потім концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок перекристалізували з метилацетату і потім сушили в апараті для висушування Абдерхалдена одержуючи 50мг N-[4-(4-аміно-2-бутил-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]-4-фторбензолсульфонамід гідрату як білу кристалічну речовину, Тпл. 133,1-133,7°C.

Аналіз: Розраховано для $C_{22}H_{30}FN_5O_2S \cdot H_2O$: %C, 56,75; %H, 6,93; %N, 15,04. Знайдено: %C, 56,99; %H, 6,58; %N, 15,24.

Приклад 4

N-[4-(4-Аміно-2-бутил-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]-N'-фенілсечовина



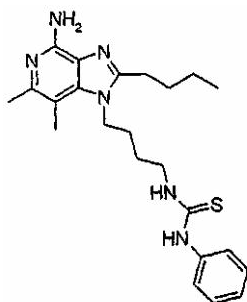
Фенілізоціанат (0,056мл, 0,5ммоль) додавали до охолодженого розчину 1-(4-амінобутил)-2-бутил-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну (150мг, 0,5ммоль) в дихлорметані (150мл). Баню з льодом прибирали. Через 5 хвилин утворювався білий осад. Реакційну суміш залишали перемішуватись протягом 30 хвилин і потім її концентрували при пониженому тиску з утворенням майже-білої кристалічної речовини. Цей матеріал виділяли за допомогою фільтрування використовуючи маленьку кількість діетилового етеру

для переносу матеріалу на фільтр і потім сушили в апараті для висушування Абдерхалдена одержуючи 185мг N-[4-(4-аміно-2-бутил-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]-N'-фенілсечовини, Тпл. 195,8-196,8°C.

Аналіз: Розраховано для $C_{23}H_{32}N_6O$: %C, 67,62; %H, 7,89; %N, 20,57. Знайдено: %C, 66,84; %H, 7,71; %N, 20,54.

Приклад 5

N-[4-(4-Аміно-2-бутил-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]-N'-фенілтіосечовини гідрат

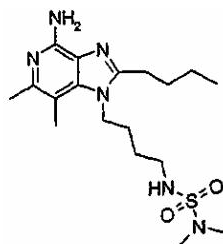


Використовували спосіб Прикладу 4, 1-(4-амінобутил)-2-бутил-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-амін (100мг, 0,35ммоль) реагував з фенілізотіоціанатом (0,041мл, 0,35ммоль) даючи 97мг N-[4-(4-аміно-2-бутил-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]-N'-фенілтіосечовини гідрату як білу кристалічну речовину, Тпл. 160,0-160,8°C.

Аналіз: Розраховано для $C_{23}H_{32}N_6S \cdot H_2O$: %C, 62,41; %H, 7,74; %N, 18,99. Знайдено: %C, 62,39; %H, 7,47; %N, 18,52.

Приклад 6

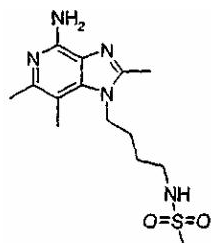
N'-[4-(4-Аміно-2-бутил-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]-N,N-диметилсульфамід



Триетиламін (0,031мл, 0,23ммоль) додавали до розчину 1-(4-амінобутил)-2-бутил-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну (67мг, 0,23ммоль) в дихлорметані (45мл). Реакційну суміш охолоджували на бані з льодом. Додавали диметилсульфамойлхлорид (0,025мл, 0,23ммоль). Реакційну суміш прибирали з бані з льодом. Реакційну суміш залишали перемішуватись при кімнатній температурі на ~113 годин. Аналіз за допомогою ВЕРХ показав, що реакція не завершилась. Дихлорметан видаляли при пониженому тиску. Додавали 1,2-дихлоретан (50мл) і реакційну суміш нагрівали при 60°C. Через 3 години, додавали ще диметилсульфамойлхлорид (2,5мл) і продовжували нагрівання. Через 22 години температуру реакції піднімали до температури кипіння і реакційну суміш кип'ятили протягом 100 годин. Реакційну суміш двічі екстрагували водою. Водні фракції об'єднували і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок перекристалізували з метилацетату одержуючи 10мг N'-[4-(4-аміно-2-бутил-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]-N,N-диметилсульфаміду як майже-білу кристалічну речовину, Тпл. 129,5-131°C. $M/Z=397,1 (M+H)^+$.

Приклад 7

N-[4-(4-аміно-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]метансульфонамід



Частина А

Суміш 5,6-диметил-3-нітропіридин-2,4-діолу (60,0г, 326ммоль) і оксихлориду фосфору (600мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок об'єднували з етилацетатом (300мл) і потім фільтрували. Фільтрат промивали водним розчином бікарбонату натрію. Шари розділяли і водний шар двічі екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували, сушили сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску з утворенням коричневої твердої речовини. Цей матеріал очищали за допомогою хроматографії (силікагель використовуючи як елюент 60/40 етилацетат/гексани) одержуючи 55г 2,4-дихлор-5,6-диметил-3-нітропіридину.

Частина В

Трет-бутил 4-амінобутилкарбамат (60г, 339ммоль) повільно додавали до суміші 2,4-дихлор-5,6-диметил-3-нітропіридину (50г, 226ммоль), безводного N,N-диметилформаміду (500мл) і триетиламіну (50мл, 339ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватись протягом ночі і потім її концентрували при пониженому тиску з утворенням масла. Масло розчиняли в етилацетаті і потім промивали водою. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску з утворенням темного масла. Цей матеріал очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, використовуючи як елюент 40/60 етилацетат/гексани) одержуючи 64,5г трет-бутил 4-(2-хлор-5,6-диметил-3-нітропіридин-4-іл)бутилкарбамату як прозоре оранжеве масло, яке тверділо при стоянні.

Частина С

Розчин фенолу (18,50г, 196ммоль) в диглімі (50мл) повільно по краплям додавали охолоджену (0°C) суспензію гідриду натрію (8,28г 60% в мінеральному маслі, 207ммоль) в диглімі (50мл). Через 0,1г виділення газу закінчувалось. Повільно по краплям до реакційної суміші додавали розчин трет-бутил 4-(2-хлор-5,6-диметил-3-нітропіридин-4-іл)бутилкарбамату (68,95г, 185ммоль) в диглімі (200мл). Після завершення додавання реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску з утворенням чорного масла. Масло розчиняли в етилацетаті і потім екстрагували 1N гідроксидом натрію для видалення надлишку фенолу. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії (силікагель використовуючи як елюент 30/70 етилацетат/гексани) одержуючи 40,67г трет-бутил 4-[(2,3-диметил-5-нітро-6-феноксипіридин-4-іл)аміно]бутилкарбамату як оранжеве масло.

Частина D

Трет-бутил 4-[(2,3-диметил-5-нітро-6-феноксипіридин-4-іл)аміно]бутилкарбамат (9,17г, 21,3ммоль), толуол (50мл), ізопропанол (5мл) і 5% платинна на вугіллі (7,0г) об'єднували і витримували при тиску водню (50псі, 3,5кг/см²) протягом ночі в апараті пара. Каталізатор видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержане коричневе масло сушили у високому вакуумі одержуючи 7,47г трет-бутил 4-[(3-аміно-5,6-диметил-2-феноксипіридин-4-іл)аміно]бутилкарбамату.

Частина E

Суміш матеріалу з Частини D, триетилортоацетат (3,59мл, 19,58ммоль), безводний толуол (75мл) і гідрохлорид піридину (0,75г) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 1 години і потім концентрували при пониженому тиску з утворенням коричневого масла. Масло розчиняли в етилацетаті і потім промивали водою (x2), промивали розсолом, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 6,74г трет-бутил 4-(2,6,7-триметил-4-феноксипіридин-1-іл)бутилкарбамату як коричневого масла.

Частина F

Розчин трет-бутил 4-(2,6,7-триметил-4-феноксипіридин-1-іл)бутилкарбамату (6,70г, 15,8ммоль) в дихлорметані (50мл) повільно додавали до охолодженої (0°C) суміші трифтороцтової кислоти (60мл) і дихлорметану (100мл). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і потім залишали на ніч. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску з утворенням коричневого масла. Масло розчиняли в дихлорметані і розчин робили основним (рН 14) 5% водним гідроксидом натрію. Шари розділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 4,50г 4-(2,6,7-триметил-4-феноксипіридин-1-іл)бутиламіну як коричневе масло.

Частина G

Суміш матеріалу з Частини F, триетиламін (2,0мл, 14,6ммоль) і безводний ацетонітрil (450мл) нагрівали до утворення гомогенного розчину. До реакційної суміші повільно додавали метансульфоновий ангідрид (2,54г, 14,6ммоль). Реакція закінчувалась за 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску з утворенням коричневого масла. Масло розчиняли в дихлорметані і промивали 5% водним гідроксидом натрію. Водний шар відокремлювали і потім екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску з утворенням коричневої твердої речовини. Цей матеріал очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель використовуючи як елюент 95/5 дихлорметан/метанол) одержуючи 4,49г N-[4-(2,6,7-триметил-4-феноксипіридин-1-іл)бутил]метансульфонаміду як світло-коричневу тверду речовину.

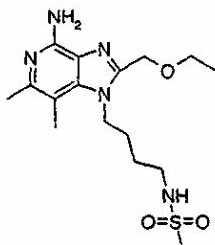
Частина H

N-[4-(2,6,7-триметил-4-феноксипіридин-1-іл)бутил]метансульфонамід (4,20г, 10,4ммоль) і ацетат амонію (42г) об'єднували і потім нагрівали в закритій колбі при 150°C протягом 36г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись і потім її розчиняли в хлороформі. Розчин екстрагували 10% водним розчином гідроксиду натрію. Водний шар відокремлювали і потім декілька разів екстрагували хлороформом. Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску з утворенням жовтого масла. Масло розчиняли в метанолі і об'єднували з 1M хлорводневою кислотою в діетиловому етері (10,4мл). Одержаний білий осад виділяли за допомогою фільтрування і сушили. Тверду речовину розчиняли у воді і розчин доводили до рН 10 твердим карбонатом натрію. Одержаний білий осад виділяли за допомогою фільтрування, промивали діетиловим етером і потім сушили у вакуумній печі 80°C одержуючи 2,00г N-[4-(4-аміно-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]метансульфонаміду, Тпл. 228-230°C.

Аналіз: Розраховано для C₁₄H₂₃N₅O₂S: %C, 51,67; %H, 7,12; %N, 21,52. Знайдено: %C, 51,48; %H, 6,95; %N, 21,51.

Приклад 8

N-{4-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]-бутил}метансульфонамід



Частина А

Триетиламін (3,3мл, 23,7ммоль) додавали до охолодженої (0°C) суміші трет-бутил 4-[(3-аміно-5,6-диметил-2-феноксипіридин-4-іл)аміно]бутилкарбамату (8,60г, 21,5ммоль) і безводного дихлорметану (200мл). Додавали етоксиацетилхлорид (2,76г, 22,5ммоль). Через одну годину реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску одержуючи трет-бутил 4-[(3-((етоксиацетил)аміно)-5,6-диметил-2-феноксипіридин-4-іл)аміно]бутилкарбамат як коричневе масло. Масло об'єднували з піридином (130мл) і кип'ятили протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску з утворенням коричневого масла. Масло розчиняли в дихлорметані і промивали водою. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в діетиловому етері і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 8,21г трет-бутил 4-[2-(етоксиметил)-6,7-диметил-4-фенокси-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутилкарбамату.

Частина В

Використовували спосіб Частини F Прикладу 7, матеріал з Частини А гідролізували одержуючи 5,76г 4-[2-(етоксиметил)-6,7-диметил-4-фенокси-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутан-1-аміну як коричневе масло.

Частина С

Використовували спосіб Частини G Прикладу 7, 4-[2-(етоксиметил)-6,7-диметил-4-фенокси-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутан-1-амін (5,52г, 15,0ммоль) реагував з метансульфоновим ангідридом (2,74г, 15,7ммоль) одержуючи 6,26г N-{4-[2-(етоксиметил)-6,7-диметил-4-фенокси-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутил}метансульфонамід як коричневу тверду речовину.

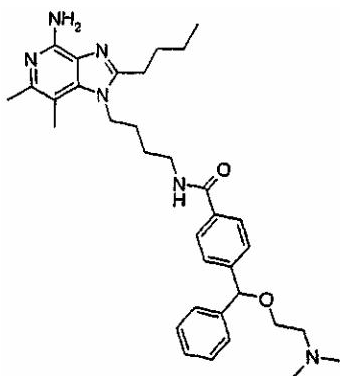
Частина D

Використовували загальний спосіб Частини H Прикладу 7, N-{4-[2-(етоксиметил)-6,7-диметил-4-фенокси-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутил}метансульфонамід (5,86г, 13,1ммоль) амінували одержуючи 1,58г N-{4-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутил}метансульфонамід як білу тверду речовину, Тпл. 165-167°C.

Аналіз: Розраховано для C₁₆H₂₇N₅O₃S: %C, 52,01; %H, 7,37; %N, 18,95. Знайдено: %C, 51,83; %H, 7,39; %N, 18,88.

Приклад 9

N-[4-(4-Аміно-2-бутил-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]-4-[[2-(диметиламіно)етокси](феніл)метил]бензамід



Частина А

В атмосфері азоту, 4-(2-бутил-6,7-диметил-4-фенокси-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутан-1-амін (122мг, 0,33ммоль) розчиняли в дихлорметані і триетиламіні (0,093мл, 0,67ммоль). Розчин охолоджували на бані лід-вода і по краплям додавали 4-[[2-(диметиламіно)етокси](феніл)метил]бензоїлхлорид (106мг, 0,33ммоль) розчиняли/суспендували в дихлорметані. Баню з льодом прибирали і реакцію перемішували протягом ще 16 годин. Реакцію гасили 10% водним карбонатом натрію. Фази розділяли і водну фракцію екстрагували дихлорметаном. Органічні фракції об'єднували, промивали водою після чого розсолон, сушили (Na₂SO₄), декантували і випарювали одержуючи жовте масло. Очищали за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, 92:8 дихлорметан/метанол градієнт до 95:5 дихлорметан/метанол) одержуючи 101мг N-[4-(2-бутил-6,7-диметил-4-фенокси-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]-4-[[2-(диметиламіно)етокси](феніл)метил]бензаміду як блідо-жовту тверду речовину. Продукт мав 97+% чистоту за ВЕРХ.

МС (ХІ): 648 (М+Н).

Частина В

N-[4-(2-Бутил-6,7-диметил-4-фенокси-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]-4-[[2-(диметиламіно)етокси](феніл)метил]бензамід (101мг, 0,16ммоль) і ацетат амонію (1,1г) поміщали в колбу під тиском разом з перемішуванням. Колбу закривали і нагрівали при 150°C протягом 16 годин. Реакцію

охлаждали до кімнатної температури і розводили водою. Одержану мутну водну суміш робили основною 10% водним гідроксидом натрію і екстрагували хлороформом (3x25мл). Об'єднані органічні фракції промивали водою після чого розсолом, сушили (Na₂SO₄), декантували і випарювали з утворенням жовтого масла. Очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 95:5 дихлорметан/метанол градієнт до 9:1 дихлорметан/метанол і на кінець 94:5:1 дихлорметан/метанол/триетиламін) одержуючи 14мг N-[4-(4-аміно-2-бутил-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]-4-[[2-(диметиламіно)етокси](феніл)метил]бензаміду як жовте масло.

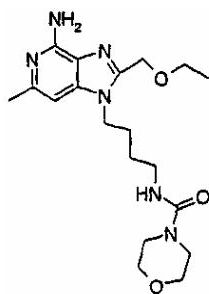
¹H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 8,41 (т, J=5,5Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,43 (д, J=8,3, 2H), 7,37-7,31 (м, 4H), 7,26-7,22 (м, 1H), 5,84 (шс, 2H), 5,52 (с, 1H), 4,22 (т, J=7,7Гц, 2H), 3,49 (т, J=5,8Гц, 2H), 3,29 (дд, J=6,4, 12,4Гц, 2H), 2,76 (т, J=7,7Гц, 2H), 2,58 (т, J=5,7Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,22 (с, 6H), 1,73-1,65 (м, 4H), 1,61-1,55 (м, 2H), 1,35 (секстет, J=7,4Гц, 2H), 0,86 (т, J=7,4Гц, 3H);

¹³C-ЯМР (125МГц, ДМСО-d₆) δ 165,9, 153,0, 148,1, 145,4, 142,0, 138,6, 133,5, 128,23, 127,4, 127,3, 127,1, 126,4, 126,1, 124,5, 103,0, 82,0, 66,3, 58,0, 45,2, 43,6, 38,4, 29,3, 28,8, 26,1, 26,0, 21,7, 21,0, 13,6, 12,2.

ВРМС (ХІ) m/e 571,3763 (M+H), (571,3761 розраховано для C₃₄H₄₇N₆O₂, M+H).

Приклад 10

N-{4-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6-метил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутил}морфолін-4-ілкарбоксамід



Частина А

Суміш 6-метил-3-нітропіридин-2,4-діолу (50г, 0,29моль) і оксихлориду фосфору (500мл) нагрівали при 90°C протягом ночі. Надлишок оксихлориду фосфору видаляли при пониженому тиску. Одержане чорне масла виливали у воду (1,8л) і лід. Цю суміш екстрагували хлороформом (x8, загальною 3л) і фільтрували видаляючи чорні часточки і розбивали емульсію. Об'єднані органічні розчини промивали 10% карбонатом натрію (x2) і розсолом, сушили і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 52г бурштинового масла. Це масло перекристалізували з гептану (115мл) одержуючи 43,5г 2,4-дихлор-6-метил-3-нітропіридину як великі кристали бурштинового кольору.

Частина В

Розчин трет-бутил 4-амінобутилкарбамату (32,12г, 170,6ммоль) в N,N-диметилформаміді (200мл) додавали протягом 90 хвилин до розчину 2,4-дихлор-6-метил-3-нітропіридину (35,09г, 169,5ммоль) в N,N-диметилформаміді (500мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі на ніч. Розчинник видаляли вакуумною перегонкою використовуючи 24/40 коротку дистиляційну насадку і гарячу воду. Залишок розчиняли в етилацетаті (700мл), промивали водою (3x100мл), сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (50x450мм силікагелю використовуючи як елюент 1:1 гексан:етилацетат) одержуючи 59,90г трет-бутил 4-[(2-хлор-6-метил-3-нітропіридин-4-іл)аміно]бутилкарбамату.

Частина С

Фенол (9,45г, 100ммоль) додавали протягом 10 хвилин до охолодженої (0°C.) суспензії гідриду натрію (4,24г 60%, 106ммоль) в безводному тетрагідрофурані (100мл). Реакційну суміш залишали перемішуватись при 0°C протягом 30 хвилин, протягом 50 хвилин підтримуючи температуру реакційної суміші на позначці 0°C додавали розчин трет-бутил 4-[(2-хлор-6-метил-3-нітропіридин-4-іл)аміно]бутилкарбамату (33,92г, 94,5ммоль) в безводному тетрагідрофурані (250мл). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом ночі і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (500мл), промивали 1N гідроксидом натрію (300мл), сушили над сульфатом магнію і потім концентрували до суха. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (400г силікагелю використовуючи як елюент 7:3 гексани:етилацетат одержуючи 25,4г трет-бутил 4-[(6-метил-3-нітро-2-феноксипіридин-4-іл)аміно]бутилкарбамату.

Частина D

Розчин матеріалу з Частини С в суміші толуолу (300мл) і ізопропанолу (33мл) об'єднували з каталізатором (16,68г 5% Pt/C) і поміщали в атмосферу водню (30псі, 2,1кг/см²; перезаряджали один раз) в апараті Парра на 5 годин. Реакційну суміш фільтрували видаляючи каталізатор і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 23,4г трет-бутил 4-[(3-аміно-6-метил-2-феноксипіридин-4-іл)аміно]бутилкарбамату як темне масло.

Частина E

Матеріал з Частини D розчиняли в дихлорметані (500мл) і потім охолоджували в атмосфері азоту до 0°C. протягом 40 хвилин підтримуючи температуру реакційної суміші на позначці 0°C додавали розчин етоксиацетилхлориду (7,9г, 63,5ммоль) в дихлорметані (200мл). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш промивали водою (2x100мл) і розсолом (100мл), сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 26,4г трет-бутил 4-[(3-[(етоксиацетил)аміно]-6-метил-2-феноксипіридин-4-іл)аміно]бутилкарбамату.

Частина F

Матеріал з Частини E об'єднували з піридином (250мл) і гідрохлоридом піридину (20,85г, 180ммоль) і кип'ятили в атмосфері азоту протягом ночі. Киплячий піридин видаляли вакуумною перегонкою. Залишок

розділяли між етилацетатом (600мл) і водою (300мл). Шари розділяли. Органічний шар промивали водою (2х300мл), сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 8,17г трет-бутил 4-[2-(етоксиметил)-6-метил-4-фенокси-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутилкарбамату, як темне масло. рН водного шару доводили до 11 використовуючи 15% гідроксид натрію і потім його екстрагували етилацетатом (5х250мл). Екстракти об'єднували, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 9,46г 4-[2-(етоксиметил)-6-метил-4-фенокси-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутан-1-аміну.

Частина G

Бензилхлорформіат (2,2мл) додавали протягом 2 хвилин до розчину 4-[2-(етоксиметил)-6-метил-4-фенокси-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутан-1-аміну (4,96г, 14ммоль) і триетиламіну (2,6мл) в хлороформі (100мл). Реакційну суміш залишали перемішуватись при кімнатній температурі на 2,5 годин; її промивали 1N гідроксидом натрію (50мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (208г силікагелю, використовуючи як елюент 2% метанолу в хлороформі) одержуючи дві фракції (2,2г і 3,12г) бензил 4-[2-(етоксиметил)-6-метил-4-фенокси-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутилкарбамату.

Частина H

Першу фракцію (2,2г) з Частини G і ацетат амонію (20,3г) об'єднували в колбі під тиском (75мл). Колбу закривали і потім нагрівали при 150°C протягом 21,5 годин. Реакційну суміш розводили хлороформом (200мл) і промивали 10% гідроксидом натрію (3х70мл). Водний шар екстрагували хлороформом (6х100мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску. Аналіз за допомогою РХМС показав, що неочищений продукт був 50/50 сумішшю N-[4-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6-метил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутил]ацетамід/бензил 4-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6-метил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутилкарбамат.

Частина I

Розчин матеріалу з Частини H в етанолі (28мл) об'єднували з концентрованою хлорводневою кислотою (18,3мл) в колбі під тиском (150мл). Колбу закривали і потім нагрівали при 90°C протягом 21 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (100мл) і потім промивали хлороформом (3х50мл). Водний шар доводили до рН>11, насиченим хлоридом натрію і потім екстрагували хлороформом (8х100мл). Екстракти об'єднували, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску. Неочищений продукт об'єднували з неочищеним продуктом з іншого завантаження і потім очищали за допомогою колонкової хроматографії (25г силікагелю елюювали послідовно 2% метанолу в дихлорметані з 0,5% триетиламіну (1л); 4% метанолу в хлороформі (800мл); і 6% метанолу в хлороформі (800мл) одержуючи 1,3г 1-(4-амінобутил)-2-етоксиметил-6-метил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну як тверду речовину, Тпл. 108-111°C.

Аналіз: Розраховано для $C_{14}H_{23}N_5O_3 \cdot 0,05HCl$: %C, 60,23; %H, 8,32; %N, 25,08; Знайдено: %C, 59,92; %H, 8,26; %N, 24,81.

Частина J

4-Морфолінкарбонілхлорид (202мкл, 1,73ммоль) додавали до розчину 1-(4-амінобутил)-2-етоксиметил-6-метил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну (0,435, 1,57ммоль) в суміші триетиламіну (280мкл, 2,04ммоль) і хлороформу (8мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі на 4 годин, потім її розводили хлороформом (20мл) і промивали насиченим бікарбонатом натрію (10мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (30г силікагелю, використовуючи як елюент 1л 2% метанолу в хлороформі, що містить 0,5% триетиламіну). Одержану склоподібну тверду речовину розтирали з ацетонітрилом одержуючи 0,417г N-[4-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6-метил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутил]морфолін-4-карбоксаміду як майже білий порошок, Тпл. 156,5-159,5°C.

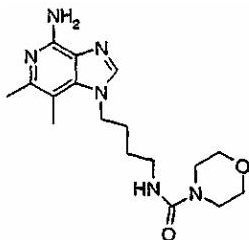
Аналіз: $C_{19}H_{30}N_6O_3 \cdot 0,20HCl$: %C, 57,37; %H, 7,65; %Cl, 1,78; %N, 21,13; Знайдено: %C, 57,19; %H, 7,56; %Cl, 1,84; %N, 21,14.

1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ 6,51 (с, 1H), 5,46 (шс, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,45 (шс, 1H), 4,17 (т, J=7,5Гц, 2H), 3,68 (т, J=4,9Гц, 4H), 3,57 (квartet, J=7,1Гц, 2H), 3,32 (м, 6H), 2,49 (с, 3H), 1,86 (квінтет, J=7,5Гц, 2H), 1,58 (квінтет, J=7,3Гц, 2H), 1,22 (т, J=7,2Гц, 3H);

МС (XI) m/e 391 (M+H)

Приклад 11

N-[4-(4-аміно-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]морфолін-4-ілкарбоксамід



Частина A

Суспензію 5,6-диметил-3-нітропіридин-2,4-діолу (14,87г) в оксихлориді фосфору (150мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 годин. Надлишок оксихлориду фосфору видаляли перегонкою. Залишок розчиняли у воді, нейтралізували гідроксидом амонію і двічі екстрагували етилацетатом. Органічні розчини об'єднували, промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок суспендували з киплячому гексані і потім фільтрували гарячим. Фільтрат охолоджували. Одержаний осад виділяли за допомогою фільтрування і сушили на повітрі одержуючи 6,8г 2,4-дихлор-5,6-диметил-3-нітропіридину як білий порошок.

Частина В

Розчин трет-бутил 4-амінобутилкарбамату (8,52г, 45,24ммоль) в N,N-диметилформаміді додавали до розчину 2,4-дихлор-5,6-диметил-3-нітропіridину (10,00г, 45,24ммоль) і триетиламіну (12,6мл, 90,5ммоль) в N,N-диметилформаміді (320мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між водою і етилацетатом. Шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні розчини об'єднували, промивали розсолон і потім концентрували при пониженому тиску з утворенням коричневого масла. Цей матеріал очищали за допомогою флеш хроматографії (400мл силікагелю, елюювали спочатку 10% етилацетату в гексані і потім збільшували градієнт до 15% і потім до 25%) одержуючи 8,1г трет-бутил 4-[(2-хлор-5,6-диметил-3-нітропіridин-4-іл)аміно]бутилкарбамату як жовту тверду речовину.

Частина С

Фенол (2,164г, 23,00ммоль) додавали, як тверду речовину, протягом 10 хвилин до суспензії гідриду натрію (0,972г, 24,3ммоль) в диглімі (24мл). Реакційну суміш залишали перемішуватись протягом 30 хвилин потім додавали як тверду речовину матеріал з Частини В. Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 2,5 днів і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури протягом ночі. Диглім видаляли при пониженому тиску з утворенням маслянистого залишку. Залишок об'єднували з холодною водою і залишали перемішуватись протягом ночі. Додавали етилацетат і шари розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні розчини об'єднували, промивали водою і розсолон, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували при пониженому тиску з утворенням чорного масла. Цей матеріал очищали за допомогою флеш хроматографії (400мл силікагелю, використовуючи як елюент 25% етилацетату в гексанах) одержуючи 7,1г трет-бутил 4-[(2,3-диметил-5-нітро-6-феноксипіridин-4-іл)аміно]бутилкарбамату як оранжеве масло, яке потім тверділо.

Частина D

Розчин трет-бутил 4-[(2,3-диметил-5-нітро-6-феноксипіridин-4-іл)аміно]бутилкарбамату (7,32г, 17,00ммоль) в суміші толуолу (150мл) і ізопропанолу (10мл) об'єднували з суспензією 10% паладію на вугіллі в толуолі. Суміш поміщали під тиск водню в апараті Парра на 24 годин. Додавали ще каталізатор через 1,5 годин (2,2г) і 3 години (3г). Реакційну суміш фільтрували крізь шар фільтрувального агенту Целіт™ видаляючи каталізатор. Шар фільтрувального агенту промивали етанолом (1л), етанол/метанол (1л) і метанолом (1л). Фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок об'єднували з дихлорметаном і гептаном і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 6,17г трет-бутил 4-[(3-аміно-5,6-диметил-2-феноксипіridин-4-іл)аміно]бутилкарбамату як забруднене коричнево-жовте масло.

Частина E

Діетоксиметилацетат (2,76мл, 16,93ммоль) і гідрохлорид піridину (0,037г, 0,323ммоль) додавали до розчину матеріалу з Частини D в толуолі (72мл). Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і потім залишок двічі об'єднували з толуолом і концентрували. Одержане масло розчиняли в хлороформі; промивали насиченим бікарбонатом натрію, водою і розсолон; сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 5,37г трет-бутил 4-[(6,7-диметил-4-феноксипіridин-1-іл)аміно]бутилкарбамату як дуже густе коричневе масло/тверду речовину.

Частина F

Матеріал з Частини E об'єднували з ацетатом амонію (47г) в пробірці. Пробірку закривали і нагрівали при 150°C протягом 20 годин. Реакційну суміш виливали у воду і доводили рН до 10 використовуючи 10% гідроксид натрію. Основний розчин екстрагували хлороформом (x9). Основний шар обробляли твердим хлоридом натрію і потім екстрагували хлороформом. Органічні розчини об'єднували, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували при пониженому тиску з утворенням жовтуватої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в суміші хлороформу і метанолу і потім об'єднували з 50мл 1N хлорводневої кислоти в діетиловому етері. Розчинники видаляли і одержане масло розчиняли у воді. Цей розчин екстрагували дихлорметаном (x3), робили основним (рН 10) використовуючи 50% гідроксид натрію і потім екстрагували хлороформом (x3). До водного розчину додавали хлорид натрію і його екстрагували хлороформом (x3). Органічні розчини об'єднували, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску з утворенням жовтої твердої речовини. Цю тверду речовину перекристалізували з етанолу одержуючи 2,62г твердої речовини. Порцію (500мг) розчиняли в метанолі, концентрували при пониженому тиску і потім сушили у вакуумній печі 70°C протягом вікенду одержуючи 0,46г N-[4-(4-аміно-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піridин-1-іл)бутил]ацетаміду як тверду речовину, Тпл. 217-219°C.

Аналіз: Розраховано для C₁₄H₂₁N₅O: %C, 61,07; %H, 7,69; %N, 25,43; Знайдено: %C, 60,87; %H, 7,75; %N, 25,43.

Частина G

Розчин N-[4-(4-аміно-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піridин-1-іл)бутил]ацетаміду (~2,1г) в 6N хлорводневої кислоті (30мл) запечатували в колбі і потім нагрівали при 100°C протягом приблизно 30 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім фільтрували видаляючи будь-які часточки. Фільтрат робили основним (рН 14) використовуючи 25% гідроксид натрію і потім екстрагували хлороформом (x2). Водний шар об'єднували з хлоридом натрію (20г) і потім екстрагували хлороформом (x3). Органічні розчини об'єднували, промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 1,44г 1-(4-амінобутил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піridин-4-аміну.

Частина H

4-Морфолінекарбонілхлорид (0,250мл, 2,14ммоль) додавали по краплям до суспензії 1-(4-амінобутил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піridин-4-аміну (0,500г, 2,14ммоль) в хлороформі (10мл). Через 1 годину, аналіз за допомогою високоефективної рідинної хроматографії показав завершення реакції на приблизно 60%. Додавали 4-морфолінекарбонілхлорид (0,200мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали у 5% гідроксид натрію і перемішували протягом 10 хвилин. Шари розділяли. Водний шар екстрагували хлороформом (x2). Об'єднані органічні розчини промивали водою і розсолон

потім сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску з утворенням жовтого масла. Водний шар насичували хлоридом натрію і потім екстрагували дихлорметаном (х3). Екстракти об'єднували, сушили і потім об'єднували з жовтим маслом і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (43г силікагель використовуючи як елюент 2% метанолу в дихлорметані, що містить 1% триетиламіну і потім 5% метанолу в дихлорметані, що містить 1% триетиламіну). Залишок розчиняли в дихлорметані і розчин розводили гексанами. Одержаний осад виділяли за допомогою фільтрування і потім двічі перекристалізували з ацетонітрилу одержуючи 0,283г N-[4-(4-аміно-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]морфолін-4-карбоксаміду як блідо-жовтий порошок, Тпл. 163,7-167,0°C.

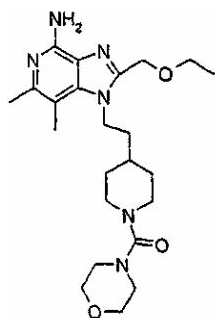
Аналіз: Розраховано для $C_{17}H_{26}N_6O_2$: %C, 58,94; %H, 7,56; %N, 24,26; Знайдено: %C, 58,66; %H, 7,69; %N, 24,22.

1H ЯМР (300МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,91 (с, 1H), 6,51 (т, J=5,5Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,29 (т, J=7,1Гц, 2H), 3,51 (т, J=4,8Гц, 4H), 3,20 (т, J=4,8Гц, 4H), 3,04 (к, J=6,8Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,70 (квінтет, J=7,4Гц, 2H), 1,35 (квінтет, J=7,4Гц, 2H);

МС (ХІ) m/e 347,2197 (347,2195 розраховано для $C_{17}H_{26}N_6O_2$, M+H).

Приклад 12

2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1-{2-[1-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]етил}-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-амін



Частина А

Розчин 4-(2-аміноетил)-1-бензилпіперидину (9,88г, 45,2ммоль) в N,N-диметилформаміді додавали по краплям до розчину 2,4-дихлор-5,6-диметил-3-нітропіридину (10,00г, 45,2ммоль) і триетиламіну (12,6мл, 90,5ммоль) в N,N-диметилформаміді (320мл). Реакційну суміш залишали перемішуватись при кімнатній температурі на приблизно 20 годин і потім її концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні розчини об'єднували, промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували при пониженому тиску з утворенням оранжевого масла. Масло очищали за допомогою флеш хроматографії (400мл силікагелю елюювали спочатку 10% етилацетату в гексані, потім 15% етилацетату в гексані і на кінець 40% етилацетату в гексані) одержуючи 11,00г N-[2-(1-бензилпіперидин-4-іл)етил]-2-хлор-5,6-диметил-3-нітропіридин-4-аміну.

Частина В

Гідрид натрію (1,196г 60%, 29,9ммоль) додавали до розчину фенолу (2,81г, 29,9ммоль) в диглімі (40мл). Суміш перемішували протягом 15 хвилин після завершення виділення газу. Розчин N-[2-(1-бензилпіперидин-4-іл)етил]-2-хлор-5,6-диметил-3-нітропіридин-4-аміну (10,9г, 27,2ммоль) в гарячому диглімі додавали до суміші феноксиду. Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 1,5 годин, охолоджували до кімнатної температури, і потім концентрували видаляючи диглім (60°C баня, 21Па). Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи як елюент спочатку 1% метанолу в дихлорметані видаляючи залишковий диглім і потім 5% метанолу в дихлорметані для елювання продукту. Фракції концентрували одержуючи 5,91г N-[2-(1-бензилпіперидин-4-іл)етил]-2,3-диметил-5-нітро-6-феноксипіридин-4-аміну як оранжево-коричнєве масло, яке тверділо при стоянні.

Частина С

Боргідрид натрію (0,727г, 19,2ммоль) додавали порціями протягом 20 хвилин до розчину гексагідрату хлориду нікелю (II) (1,52г, 6,40ммоль) в метанолі. Розчин матеріалу з Частини В в метанолі додавали по краплям протягом 15 хвилин. Додавали ще боргідрид натрію (50мг). Реакційну суміш фільтрували крізь шар фільтрувального агенту і шар агенту промивали метанолом. Фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії (шар силікагелю використовуючи як елюент 2% метанолу в дихлорметані) одержуючи 4,6г N^4 -[2-(1-бензилпіперидин-4-іл)етил]-5,6-диметил-2-феноксипіридин-3,4-діаміну як оранжево-коричнєве масло, яке тверділо при стоянні.

Частина D

Етоксіацетилхлорид (1,31г, 10,7ммоль) додавали по краплям до розчину матеріалу з Частини С і триетиламіну (1,64мл, 13ммоль) в дихлорметані (60мл). Реакцію перемішували протягом приблизно 20 годин і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений N-(4-{[2-(1-бензилпіперидин-4-іл)етил]аміно}-5,6-диметил-2-феноксипіридин-3-іл)-2-етоксіацетамід. Ацетамід розчиняли в піридині (60мл), додавали гідрохлорид піридину (1,17г) і реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім піридин видаляли при пониженому тиску. Залишок розводили 5% карбонатом натрію (100мл) і водою (50мл) потім розділяли дихлорметаном (300мл). Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи як елюент 2% метанолу в дихлорметані одержуючи 5,1г 1-[2-(1-бензилпіперидин-4-іл)етил]-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-4-фенокси-1H-імідазо[4,5-с]піридин як оранжево-червону тверду речовину.

Частина Е

Матеріал з Частини D і ацетат амонію (51г) об'єднували в колбі під тиском (350мл). Колбу закривали і потім нагрівали при 150°C протягом 24 годин після цього нагрівали при 170°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували і потім виливали у воду. Одержаний розчин робили основним гідроксидом амонію і потім екстрагували хлороформом (x2). Об'єднані органічні розчини промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в ізопропанолі (50мл). По краплям додавали етансульфонову кислоту (21ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 30 хвилин. Реакцію залишали охолоджуватись до кімнатної температури протягом ночі і потім її концентрували при пониженому тиску. Одержаний маслянистий залишок розчиняли у воді (200мл), екстрагували дихлорметаном (x3) і потім робили основним (pH 14) використовуючи 10% гідроксид натрію. Водний шар екстрагували хлороформом (x3). Об'єднані органічні розчини промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували з утворенням коричневого масла, яке тверділо. Тверду речовину перекристалізували з ацетонітрилу одержуючи 2,54г жовто-коричневої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в 2% метанолу в дихлорметані і переносили на колонку з силікагелем (130г). Колонку елюювали 2% метанолу в дихлорметані з 1% триетиламіну. Фракції концентрували одержуючи 2,4г 1-[2-(1-бензилпіперидин-4-іл)етил]-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну як майже-білу тверду речовину.

Частина F

Матеріал з Частини Е розчиняли в суміші, що кипить, 50/50 етанол/метанол. Розчин залишали трохи охолодитись і потім її додавали до колби Парра, що містить паладій на вугіллі (0,60г), що був зволожений етанолом. Колбу поміщали в атмосферу водню на приблизно 40 годин і протягом цього часу додавали ще 1,7г каталізатору. Реакційну суміш фільтрували крізь шар фільтрувального агента і залишок на фільтрі промивали метанолом. Фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок об'єднували з дихлорметаном і потім концентрували. Одержану тверду речовину сушили у високому вакуумі одержуючи 1,5г 2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1-(2-піперидин-4-ілетил)-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну.

Частина G

Використовували загальний спосіб Прикладу 11 Частина H, 2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1-(2-піперидин-4-ілетил)-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-амін (0,304г, 0,917ммоль) реагував з 4-морфолінкарбонілхлоридом (0,107мл, 0,917ммоль) одержуючи 0,250г 2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1-{2-[1-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]етил}-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну як жовту-оранжеву тверду речовину, Тпл. 158,1-160,5°C.

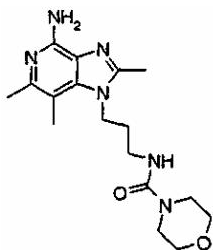
Аналіз: Розраховано для $C_{23}H_{36}N_6O_3$: %C, 62,14; %H, 8,16; %N, 18,90; Знайдено: %C, 62,02; %H, 7,94; %N, 18,99.

1H ЯМР (300МГц, $DMCO-d_6$) δ 5,82 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,34-4,29 (м, 2H), 3,62-3,54 (м, 6H), 3,50 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,1 (т, $J=4,4$ Гц, 4H), 2,74 (т, $J=11,8$ Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,67-1,55 (м, 5H), 1,27-1,1 (м, 2H), 1,14 (т, $J=7,0$ Гц, 3H);

МС (ХІ) t/e 445,2935 (445,2927 розраховано для $C_{23}H_{36}N_6O_3$, $M+H$).

Приклад 13

N-[3-(4-аміно-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)пропіл]морфолін-4-ілкарбоксамід



Частина А

Розчин трет-бутил 3-амінопропілкарбамату (121,39г, 697ммоль) в N,N-диметилформаміді (200мл) повільно додавали до розчину 2,4-дихлор-5,6-диметил-3-нітропіридину (110г, 498ммоль) і триетиламіну (104мл, 746ммоль) в N,N-диметилформаміді (900мл). Після перемішування при кімнатній температурі на 20 годин реакційну суміш нагрівали при 55°C. На 24 годині додавали 0,1 еквівалент карбамату. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури протягом ночі і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (3л). Розчин розділяли на 3 аліквоти (1л кожна). Кожну аліквоту промивали водою (2x1л). pH водних промивних розчинів доводили до 10 карбонатом калію і потім їх екстрагували етилацетатом. Всі етилацетатні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 181г неочищеного продукту. Цей матеріал перекристалізували з ацетонітрилу одержуючи 138г трет-бутил 3-[(2-хлор-5,6-диметил-3-нітропіридин-4-іл)аміно]пропілкарбамату як жовту тверду речовину.

Частина В

Гідрид натрію (17,23г 60%) промивали гексанами видаляючи мінеральне масло і потім об'єднували з диглімом (50мл). В атмосфері азоту суміш охолоджували. По краплям додавали розчин фенолу (35,82г, 408ммоль) в диглімі (150мл). реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин після завершення виділення газу. Додавали матеріал з Частини А. Реакційну суміш нагрівали при 62°C протягом декількох днів, потім температуру збільшували до 120°C і реакцію перемішували протягом ночі. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, потім її об'єднували з водою (4л), перемішували протягом приблизно 4,5 годин і потім залишали стояти протягом ночі. Тверді речовини розчиняли в етилацетаті і потім фільтрували видаляючи осад. Фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (~2л), промивали насиченим карбонатом калію (3x2л), сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 152,3г трет-бутил 3-[(2,3-диметил-5-нітро-6-

феноксипіридин-4-іл)аміно]пропіл карбамату.

Частина С

Суміш 5% Pt/C (85г) і толуол (50мл) додавали до розчину матеріал з Частини В в суміші толуолу (1850мл) і ізопропанолу (125мл) в колбі для гідрування. Колбу поміщали в атмосферу водню на ніч. Додавали ще 22,5г каталізатору і колбу поміщали назад в гідрогенатор. Через 6 годин додавали каталізатор (40г) і ізопропанол (50мл). Колбу поміщали назад в гідрогенатор на ніч. Реакційну суміш фільтрували видаляючи каталізатор. Фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи трет-бутил 3-[(3-аміно-5,6-диметил-2-феноксипіридин-4-іл)аміно]пропілкарбамат як масло. Масло розчиняли в піридині (1300мл).

Частина D

Порцію (650мл) розчину піридину з Частини С охолоджували на бані з льодом 10 хвилин, повільно протягом 5 хвилин додавали ацетилхлорид (12,65ммоль, 0,1779ммоль). Реакційну суміш прибирали з бані з льодом і кип'ятили із зворотнім холодильником. Температуру підвищували до 110°C і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Видаляли піридин при пониженому тиску. Залишок суспендували з гептану і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок об'єднували з етилацетатом (1л) і водою (1л). pH доводили до 12 використовуючи 50% гідроксид натрію і шари розділяли. Органічний шар фільтрували видаляючи осад і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою етил ацетатної суспензії одержуючи 39,8г трет-бутил 3-(2,6,7-триметил-4-фенокси-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)пропілкарбамату як світло-коричневу пухку тверду речовину.

Частина E

Матеріал з Частини D об'єднували з ацетатом амонію (410г) в 2л колбі. Жмут паперових рушників вставляли в горло колби. Реакційну суміш нагрівали з перемішуванням при 145°C протягом 20,5 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, pH доводили до 11 використовуючи гідроксид амонію і суміш екстрагували хлороформом. Екстракт промивали 1% карбонатом натрію (7х1л). Оригінальну водну фазу і перші три промивні розчини об'єднували, фільтрували видаляючи осад і потім концентрували до об'єму приблизно 1л. Цей розчин проганяли протягом ночі через екстракційний апарат з хлороформом. Хлороформний екстракт концентрували при пониженому тиску одержуючи 27,1г майже-білої твердої речовини. Цей матеріал суспендували в метилацетаті з утворенням приблизно 16,5г N-[3-(4-аМіНО-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)пропіл]ацетаміду. Порцію (0,5г) перекристалізували з ацетонітрилу одержуючи приблизно 0,3г чистого ацетаміду як білої твердої речовини, Тпл. 181,4-182,1°C. Аналіз: Розраховано для C₁₄H₂₁N₅O·0,50H₂O: %C, 59,13; %H, 7,80; %N, 24,63; Знайдено: %C, 59,08; %H, 8,00; %N, 24,73.

Частина F

Концентровану хлорводневу кислоту (5мл) повільно додавали до розчину N-[3-(4-аміно-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)пропіл]ацетаміду (15,94г, 57,9ммоль) в абсолютному етанолі (100мл). Негайно утворювався осад і суміш густіла. Додавали етанол (50мл) після чого додавали концентровану хлорводневу кислоту (119,5мл). Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 днів. Розчинники видаляли при пониженому тиску. До залишку додавали воду (250мл), додавали твердий карбонат калію до збільшення pH до 7 і потім додавали хлороформ (250мл). Додавали карбонат натрію до досягнення pH 10, потім додавали 50% гідроксид натрію до pH 14. Суміш розводили ще хлороформом (500мл) і потім перемішували при кімнатній температурі на 2 днів. Органічний шар відокремлювали, сушили сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з ацетонітрилу одержуючи 8,42г 1-(3-амінопропіл)-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну як майже-білу кристалічну речовину, Тпл. 191,5-191,9°C. Аналіз: Розраховано для C₁₂H₁₉N₅O,25H₂O: %C, 60,61; %H, 8,26; %N, 29,45; Знайдено: %C, 60,50; %H, 8,28; %N, 29,57.

Частина G

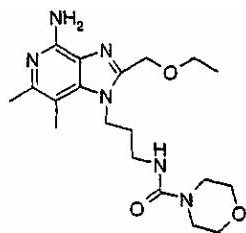
Триетиламін (0,78мл, 5,6ммоль) додавали до розчину 1-(3-амінопропіл)-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну (1,00г, 4,3ммоль) в хлороформі (50мл). Розчин охолоджували на бані з льодом і потім додавали 4-морфолінкарбонілхлорид (0,55мл, 4,7ммоль). Через 15 хвилин реакційну суміш прибирали з бані з льодом і залишали перемішуватись при кімнатній температурі на 2 днів. Реакційну суміш розводили водою (30мл) і pH доводили до 11 карбонатом калію. Одержаний осад виділяли за допомогою фільтрування і потім перекристалізували з ізопропанол/вода одержуючи 0,61г N-[3-(4-аміно-2,6,7-триметил-1 Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)пропіл]морфолін-4-карбоксаміду як білу тверду речовину, Тпл. 128,9-129,7°C.

Аналіз: Розраховано для C₁₇H₂₆N₆O₂·1,00H₂O: %C, 56,03; %H, 7,74; %N, 23,06; Знайдено: %C, 56,10; %H, 7,92; %N, 23,31.

¹H ЯМР (Bruker 300МГц, DMSO-d₆) δ 6,63 (т, J=4,9Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,19 (т, J=8,1Гц, 2H), 3,53 (т, J=4,4Гц, 4H), 3,25 (т, J=4,9Гц, 4H), 3,14 (к, J=6,2Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,81 (п, J=7,4Гц, 2H). MS (XI) m/e 347 (M+H).

Приклад 14

N-[3-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]пропіл]морфолін-4-ілкарбоксамід



Частина A

Використовували загальний спосіб Прикладу 13 Частина D, піридиновий розчин трет-бутил 3-[(3-аміно-5,6-диметил-2-феноксипіридин-4-іл)аміно]пропілкарбамату (дивіться Приклад 13 Частина C) обробляли етоксіяцетилхлоридом (21,81г, 178ммоль). Неочищений продукт об'єднували з дихлорметаном (2л) і водою (2л). pH доводили до 12 використовуючи 50% гідроксид натрію і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Органічну фазу відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили гептаном і потім концентрували для видалення залишкового піридину. Цю процедуру повторювали декілька разів одержуючи 64,8г трет-бутил 3-[2-(етоксиметил)-6,7-диметил-4-фенокси-1H-імідазо[4,5-c]піридин-1-іл]пропілкарбамат як коричневу смолу.

Частина B

Ацетат амонію (500г) і трет-бутил 3-[2-(етоксиметил)-6,7-диметил-4-фенокси-1H-імідазо[4,5-c]піридин-1-іл]пропілкарбамат (35,09г, 77ммоль) об'єднували в 2л колбі. Горло колби закривали жмутом паперових рушників. Реакційну суміш нагрівали з перемішуванням при 150°C протягом 27 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім її поміщали на баню з льодом. Гідроксид амонію додавали до збільшення pH до 11. Додавали гідроксид натрію (50%) до pH 14. Одержаний осад виділяли за допомогою фільтрування і потім розчиняли в хлороформі (4л). Хлороформний розчин розділяли на дві порції і кожну промивали насиченим карбонатом калію (2x2л). Органічні розчини об'єднували, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 30,3г неочищеного продукту. Цей матеріал суспендували з метилацетатом одержуючи 13,7г N-{3-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-c]піридин-1-іл]пропіл}ацетаміду як сіру тверду речовину, Тпл. 161,8-162,3°C.

Аналіз: Розраховано для C₁₆H₂₅N₅O₂: %C, 60,17; %H, 7,89; %N, 21,93; Знайдено: %C, 59,97; %H, 7,70; %N, 22,19.

Частина C

Використовували загальний спосіб Прикладу 13 Частина F, N-{3-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-c]піридин-1-іл]пропіл}ацетамід (13,14г, 4,1ммоль) гідролізували і очищали одержуючи 10,81г 1-(3-амінопропіл)-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-c]піридин-4-аміну як коричневу тверду речовину, Тпл. 126,8-127,2°C.

Аналіз: Розраховано для C₁₄H₂₃N₅O: %C, 60,62; %H, 8,36; %N, 25,25; Знайдено: %C, 60,49; %H, 8,38; %N, 25,33.

Частина D

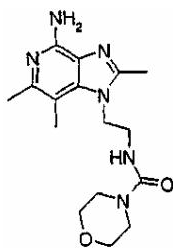
Використовували загальний спосіб Прикладу 13 Частина G, 1-(3-амінопропіл)-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-c]піридин-4-амін (1,00г, 3,6ммоль) реагував з 4-морфолінілкарбонілхлоридом (0,46мл, 40ммоль) даючи 1,05г N-{3-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-c]піридин-1-іл]пропіл}морфолін-4-карбоксаміду як майже-білу тверду речовину, Тпл. 140,5-142,2°C.

Аналіз: Розраховано для C₁₉H₃₀N₆O₃·1,00H₂O: %C, 55,86; %H, 7,90; %N, 20,57; Знайдено: %C, 55,60; %H, 7,87; %N, 20,59.

¹H ЯМР (Bruker 300МГц, DMSO-d₆) δ 6,64 (т, J=5,6Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,28 (т, J=8,1Гц, 2H), 3,54 (т, J=4,9Гц, 4H), 3,51 (к, J=6,9Гц, 2H), 3,25 (т, J=4,9Гц, 4H), 3,15 (к, J=5,6Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,87 (п, J=8,1Гц, 2H), 1,13 (т, J=7,5Гц, 3H). МС (ХІ) т/е 276 (М+Н).

Приклад 15

N-[2-(4-аміно-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-c]піридин-1-іл)етил]морфолін-4-ілкарбоксамід



Частина A

Розчин 2,4-дихлор-5,6-диметил-3-нітропіридину (60г, 271ммоль) в безводному N,N-диметилформаміді (600мл) охолоджували до 0°C. По краплям додавали триетиламін (44,8мл, 326ммоль) після цього трет-бутил 2-аміноетилкарбамат (52,2г, 326ммоль). Через 30 хвилин баню з льодом прибирали і реакційну суміш нагрівали при 60°C. Реакцію нагрівали при 60°C протягом ночі і потім її концентрували при пониженому тиску з утворенням оранжевого масла. Масло розчиняли в етилацетаті (1л), промивали водою (3x500мл), сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску з утворенням жовтого масла. Масло розтирали з метанолом (~100мл). Одержану тверду речовину виділяли за допомогою фільтрування і промивали холодним метанолом одержуючи 72,3г трет-бутил 2-[(2-хлор-5,6-диметил-3-нітропіридин-4-іл)аміно]етилкарбамату як тверду речовину.

Частина B

Фенол (1,19г, 12,6ммоль) додавали в порціями до охолодженої (0°C) суспензії гідриду натрію (0,52г 60%, 13,1ммоль) в диглімі (4мл). Реакційну суміш потім перемішували протягом 30 хвилин. Додавали нагрітий розчин трет-бутил 2-[(2-хлор-5,6-диметил-3-нітропіридин-4-іл)аміно]етилкарбамату (3,0г, 8,70ммоль) в диглімі (6мл) і реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували і повільно виливали у воду (100мл). Одержану жовто-коричневу тверду речовину виділяли за допомогою фільтрування, промивали водою, сушили і потім перекристалізували з ізопропанолу (25мл) одержуючи 2,07г трет-бутил 2-[(2,3-диметил-5-нітро-6-феноксипіридин-4-іл)аміно]етилкарбамат як білі голки. Реакцію повторювали використовуючи 66,5г вихідного матеріалу одержуючи 50,4г продукту як білі голки, Тпл. 158-160°C.

Частина C

Каталізатор (5г 5% платинна на вугіллі) додавали до нагрітого розчину трет-бутил 2-[(2,3-диметил-5-нітро-6-феноксипіридин-4-іл)аміно]етилкарбамату (50,4г) в суміші толуолу (500мл) і метанолу (40мл). Суміш поміщали в атмосферу водню (50псі, $3,4 \times 10^5$ Pa). Через 2 години додавали ще каталізатор (4г) і гідрування продовжували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували крізь шар Целіту™ і залишок на фільтрі промивали гарячим толуолом (1л). Фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи 45,1г трет-бутил 2-[(3-аміно-5,6-диметил-2-феноксипіридин-4-іл)аміно]етилкарбамату як білу тверду речовину.

Частина D

Суміш трет-бутил 2-[(3-аміно-5,6-диметил-2-феноксипіридин-4-іл)аміно]етилкарбамату (43,7г, 117ммоль), триетилортоацетату (22,6мл, 123ммоль), гідрохлориду піридину (4,4г) і толуолу (440мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску з утворенням коричневого масла. Масло розчиняли в етилацетаті (1л) і промивали водою (2х500мл). Водні промивні розчини об'єднували і екстрагували етилацетатом (2х500мл). Об'єднані органічні розчини промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 46,4г трет-бутил 2-(2,6,7-триметил-4-фенокси-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)етилкарбамату як білу тверду речовину, Тпл. 180-182°C.

Частина E

Суміш ацетату амонію (95г) і трет-бутил 2-(2,6,7-триметил-4-фенокси-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)етилкарбамату (9,5г) нагрівали при 160°C в закритій пробірці протягом 24 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім її розділяли між водою і хлороформом. Водний шар робили основним (рН 13) використовуючи 50% гідроксид натрію і потім екстрагували хлороформом (10х400мл). Об'єднані органічні розчини сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску з утворенням коричневої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в гарячому ізопропанолі (80мл) і потім об'єднували з 1М хлорводневою кислотою в діетиловому етері (23,7мл). Одержаний осад виділяли за допомогою фільтрування, промивали холодним ізопропанолом і діетиловим етером, і потім сушили у вакуумній печі 80°C протягом ночі одержуючи 5,0г гідрохлориду N-[2-(4-аміно-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)етил]ацетаміду як білу тверду речовину, Тпл. >250°C. Аналіз: Розраховано для: $\text{O}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O} \cdot 1,00\text{HCl}$: %C, 52,43; %H, 6,77; %N, 23,52; Знайдено: %C, 52,25; %H, 6,81; %N, 23,41.

Реакцію повторювали використовуючи 34г вихідного матеріалу одержуючи 18г гідрохлориду ацетаміду як світло-жовто-коричневу тверду речовину.

Частина F

Гідрохлорид N-[2-(4-Аміно-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)етил]ацетаміду (18г), концентровану хлорводневу кислоту (231мл) і етанол (350мл) об'єднували і нагрівали при 90 °C протягом ночі. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім її розводили діетиловим етером (200мл). Одержаний осад виділяли за допомогою фільтрування, промивали холодним етанолом і діетиловим етером і потім сушили у вакуумі при 80°C протягом ночі одержуючи 17,3г гідрохлориду 1-(2-аміноетил)-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну як білі голки. Аналіз: Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5 \cdot 2,8\text{HCl} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: %C, 40,32; %H, 6,26; %N, 30,83; Знайдено: %C, 40,54; %H, 6,15; %N, 30,87.

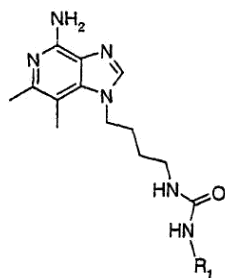
Частина G

4-Морфолінкарбонілхлорид (1,42мл, 12,2ммоль) додавали до суміші гідрохлориду 1-(2-аміноетил)-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну (4,0г Частина F, 12,2ммоль), триетиламіну (85мл, 610ммоль) і дихлорметану (400мл) і реакційну суміш залишали перемішуватись протягом ночі. На наступний день додавали ще 4-морфолінекарбонілхлорид (0,25ек) і реакційну суміш залишали перемішуватись протягом ночі. Розчинники видаляли при пониженому тиску з утворенням білої твердої речовини. Цей матеріал розчиняли у воді (200мл), обробляли карбонатом натрію (5г) і потім екстрагували хлороформом (5х500мл). Об'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску з утворенням білої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в гарячому ізопропанолі, охолоджували і потім об'єднували з 12,2мл 1М хлорводневої кислоти в діетиловому етері. Одержаний осад виділяли за допомогою фільтрування, промивали ізопропанолом і діетиловим етером, і сушили одержуючи гідрохлоридну сіль бажаного продукту. Сіль розчиняли у воді (50мл) і потім об'єднували з надлишком карбонату натрію (4г). Одержаний осад виділяли за допомогою фільтрування, промивали водою і потім сушили у вакуумній печі 90°C протягом ночі одержуючи 2,3г N-[2-(4-аміно-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)етил]морфолін-4-карбоксаміду як білу тверду речовину, Тпл. 219-221°C.

Аналіз: Розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$: %C, 57,81; %H, 7,28; %N, 25,28; Знайдено: %C, 58,13; %H, 7,14; %N, 25,56.

Приклади 16-26

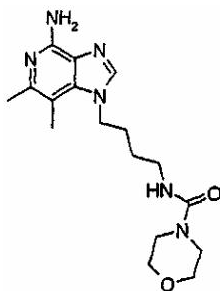
Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи наступний спосіб. Прийнятний ізоціанат (1,1ек.) додавали до пробірки, що містить розчин 1-(4-амінобутил)-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну (25мг, дивіться Приклад 11, Частина G) в хлороформі (5мл). Пробірку закривали і потім поміщали на шейкер при кімнатній температурі на ніч. Розчинник видаляли вакуумним центрифугуванням. Залишок очищали за допомогою преп. ВЕРХ використовуючи способи описані нижче одержуючи трифторацетатну сіль бажаної сполуки. В таблиці нижче показані структури вільних основ і точні маси, що спостерігаються (m+n). Структури підтверджували за допомогою ^1H ЯМР спектроскопії.



Номер Прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
16	1-метилетил	319,2256
17	1,1-диметилетил	333,2404
18	бутил	333,2414
19	феніл	353,2086
20	циклогексил	359,2569
21	3-ціанофеніл	378,2058
22	3-метоксифеніл	383,2204
23	3-ацетилфеніл	395,2217
24	4-(диметиламіно)феніл	396,2537
25	3-(метилтіо)феніл	399,1985
26	2,4-диметоксифеніл	413,2327

Приклад 27

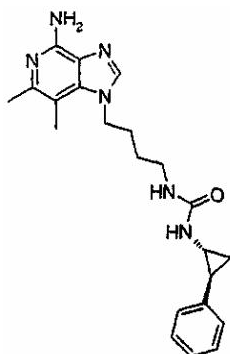
N-[4-(4-аміно-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]морфолін-4-ілкарбоксамід



Використовували спосіб Прикладів 16-26, 4-морфолінекарбонілхлорид реагував з 1-(4-амінобутил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 347,2214.

Приклад 28

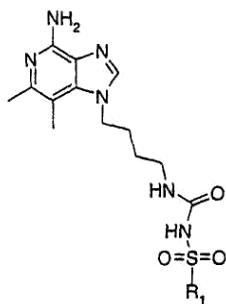
N-[4-(4-аміно-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)бутил]-N'-[(1R*,2S*)-2-фенілциклопропіл]сечовина



Використовували спосіб Прикладів 16-26, транс-2-фенілциклопропілізоціанат реагував з 1-(4-амінобутил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 393,2425.

Приклади 29-31

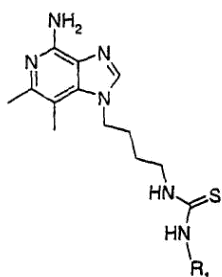
Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи спосіб Прикладів 16-26. Прийнятний сульфонілізоціанат реагував з 1-(4-амінобутил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку.



Номер Прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
29	феніл	417,1702
30	4-метилфеніл	431,1868
31	4-хлорфеніл	451,1338

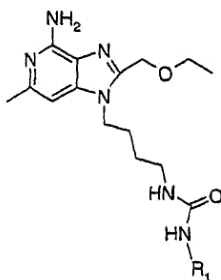
Приклади 32-35

Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи спосіб Прикладів 16-26. Прийнятний тїоізоціанат реагував з 1-(4-амінобутил)-6,7-диметил-1H-імїдазо[4,5-с]пїридин-4-амїном даючи бажану сполуку.



Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
32	метил	307,1699
33	феніл	369,1868
34	2-фенїлетил	397,2194
35	4-метоксифеніл	399,1994

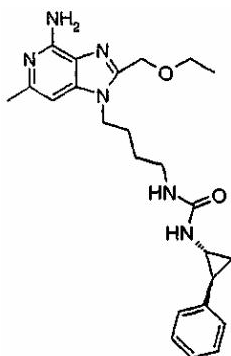
Приклади 36-45 Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи наступний спосіб. Прийнятний ізоціанат (1,1ек.) додавали до пробїрки, що містить розчин 1-(4-амінобутил)-2-етоксиметил-6-метил-1H-імїдазо[4,5-с]пїридин-4-амїну (25мг; дивїться Приклад 10, Частина I) в хлороформї (5мл). Пробїрку закривали і потїм поміщали на шейкер при кімнатній температурї на 16 годин. Розчинник видаляли вакуумним центрифугуванням. Залишок очищали за допомогою преп. ВЕРХ використовуючи способи описані нижче одержуючи трифторацетатну сїль бажаної сполуки. Структури підтверджували за допомогою ¹H ЯМР спектроскопїї. В таблицї нижче показані структури вільних основ і точні маси, що спостерїгаються (m+H).



Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
36	1-метилетил	363,2521
37	1,1-диметилетил	377,2675
38	бутил	377,2671
39	феніл	397,2360
40	етоксикарбонїлметил	407,2418
41	3-ціанофеніл	422,2313
42	3-ацетилфеніл	439,2477
43	4-(диметиламіно)феніл	440,2787
44	3-(метилтїо)феніл	443,2253

45	2,4-диметоксибеніл	457,2559
----	--------------------	----------

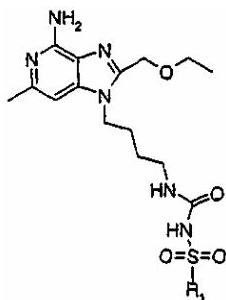
Приклад 46
 n-{4-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутил}-n'-[(1R*,2S*)-2-фенілциклопропіл]сечовина



Використовували спосіб Прикладів 36-45, транс-2-фенілциклопропілізоціанат реагував з 1-(4-амінобутил)-2-етоксиметил-6-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 437,2666.

Приклади 47-48

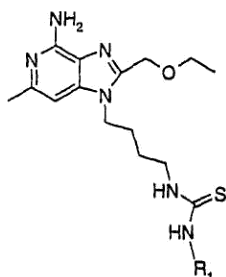
Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи спосіб Прикладів 36-45. Прийнятний сульфонілізоціанат реагував з 1-(4-амінобутил)-2-етоксиметил-6-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку.



Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
47	феніл	461,1974
48	4-метилфеніл	475,2144

Приклади 49-52

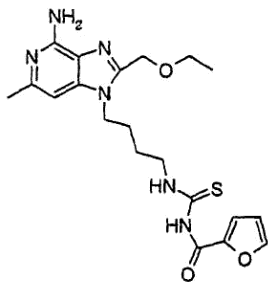
Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи спосіб Прикладів 36-45. Прийнятний ізотіоціанат реагував з 1-(4-амінобутил)-2-етоксиметил-6-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку.



Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
49	метил	351,1976
50	феніл	413,2144
51	2-фенілетил	441,2240
52	4-метоксифеніл	443,2248

Приклад 53

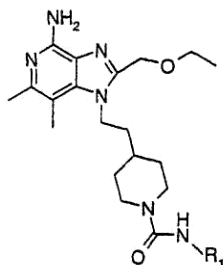
N-{4-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутил}-N'-(2-фуроїл)тіосечовина



Використовували спосіб Прикладів 36-45, 2-фууроїлізотіоціанат реагував з 1-(4-амінобутил)-2-етоксиметил-6-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 431,887.

Приклади 54-65

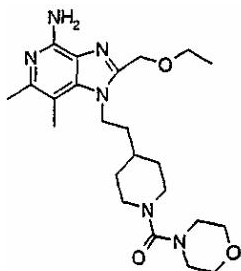
Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи наступний спосіб. Прийнятий ізоціанат (1,1ек.) додавали до пробірки, що містить розчин 2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1-(2-піперидин-4-ілетил)-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну (25мг; дивіться Приклад 12 Частина F) в хлороформі (5мл). Пробірку закривали і потім поміщали на шейкер при кімнатній температурі на 16 годин. Розчинник видаляли вакуумним центрифугуванням. Залишок очищали за допомогою преп. ВЕРХ використовуючи способи описані нижче одержуючи трифторацетатну сіль бажаної сполуки. Структури підтверджували за допомогою ¹H ЯМР спектроскопії. В таблиці нижче показані структури вільних основ і точні маси, що спостерігаються (m+H).



Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
54	1-метилетил	417,3003
55	1,1-диметилетил	431,3138
56	бутил	431,3129
57	феніл	451,2849
58	циклогексил	457,3306
59	етоксикарбонілметил	461,2898
60	3-ціанофеніл	476,2797
61	3-метоксифеніл	481,2950
62	3-ацетилфеніл	493,2955
63	4-(диметиламіно)феніл	494,3234
64	3-(метилтіо)феніл	497,2724
65	2,4-диметоксифеніл	511,3029

Приклад 66

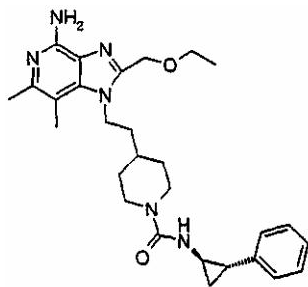
2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1-{2-[1-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]етил}-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-амін



Використовували спосіб Прикладів 54-65, 4-морфолінкарбонілхлорид реагував з 2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1-(2-піперидин-4-ілетил)-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 445,2929.

Приклад 67

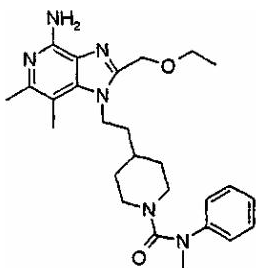
4-{2-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]етил}-N-[(1R*,2S*)-2-фенілциклопропіл]піперидин-1-карбоксамід



Використовували спосіб Прикладів 54-65, транс-2-фенілциклопропілізоціанат реагував з 2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1-(2-піперидин-4-ілетил)-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 491,3139.

Приклад 68

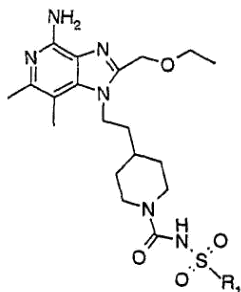
4-{2-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]етил}-N-метил-N-фенілпіперидин-1-карбоксамід



Використовували спосіб Прикладів 54-65, N-метил-N-фенілкарбамоїлхлорид реагував з 2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1-(2-піперидин-4-ілетил)-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 465,3006.

Приклади 69-70

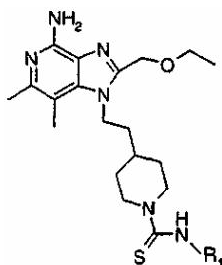
Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи спосіб Прикладів 54-65. Прийнятний сульфонілізоціанат реагував з 2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1-(2-піперидин-4-ілетил)-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку.



Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
69	феніл	515,2443
70	4-хлорфеніл	549,2064

Приклади 71-73

Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи спосіб Прикладів 54-65. Прийнятний ізотіоціанат реагував з 2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1-(2-піперидин-4-ілетил)-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку.

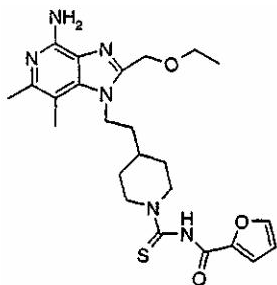


Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
71	феніл	467,2610
72	2-фенілетил	495,2918

73	4-метоксифеніл	497,2700
----	----------------	----------

Приклад 74

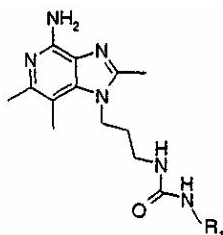
N-[(4-{2-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]етил}піперидин-1-іл)карбонітіол]-2-фурамід



Використовували спосіб Прикладів 54-65, 2-фуроїлізотіоціанат реагував з 2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1-(2-піперидин-4-ілетил)-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 485,2357.

Приклади 75-85

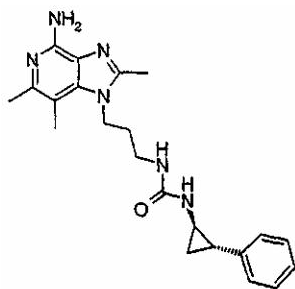
Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи наступний спосіб. Прийнятний ізоціанат (1,1ек.) додавали до пробірки, що містить розчин і-(3-амінопропіл)-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміні (25мг; дивіться Приклад 13 Частина F) в хлороформі (5мл). Пробірку закривали, струшували і потім поміщали на шейкер при кімнатній температурі на 16 годин. Розчинник видаляли вакуумним центрифугуванням. Залишок очищали за допомогою преп. ВЕРХ використовуючи способи описані нижче одержуючи трифторацетатну сіль бажаної сполуки. В таблиці нижче показані структури вільних основ і точні маси, що спостерігаються (m+H).



Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
75	1-метилетил	319,2243
76	бутил	333,2394
77	феніл	353,2086
78	циклогексил	359,2569
79	етоксикарбонілметил	363,2152
80	3-ціанофеніл	378,2023
81	3-метоксифеніл	383,2190
82	3-ацетилфеніл	395,2192
83	4-(диметиламіно)феніл	396,2512
84	3-(метилтіо)феніл	399,1985
85	2,4-диметоксифеніл	413,2290

Приклад 86

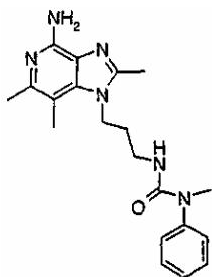
(4-аміно-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)пропіл]-N'-[(1R*,2S*)-2-фенілциклопропіл]сечовина



Використовували способи Прикладів 75-85, транс-2-фенілциклопропілізоціанат реагував з 1-(3-амінопропіл)-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 393,2393.

Приклад 87

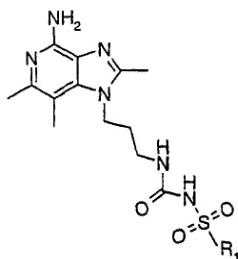
N'-[3-(4-аміно-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)пропіл]-N-метил-N-фенілсечовина



Використовували способи Прикладів 75-85, N-метил-N-фенілкарбамоїлхлорид реагував з 1-(3-амінопропіл)-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 367,2263.

Приклади 88-89

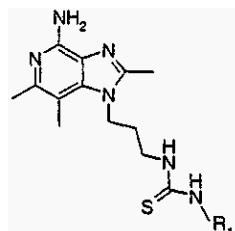
Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи спосіб Прикладів 75-85, прийнятний сульфонізіоціанат реагував з 1-(3-амінопропіл)-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку.



Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
88	4-метилфеніл	431,1856
89	2-хлорфеніл	451,1318

Приклади 90-92

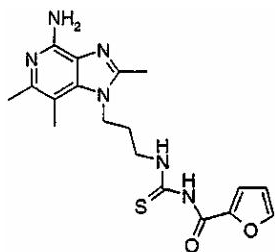
Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи спосіб Прикладів 75-85, прийнятний ізотіоціанат реагував з 1-(3-амінопропіл)-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку.



Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
90	феніл	369,1856
91	2-фенілетил	397,2186
92	4-метоксифеніл	399,1980

Приклад 93

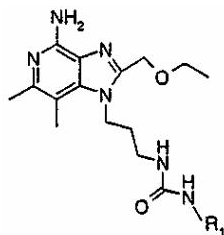
N-[3-(4-аміно-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)пропіл]-N'-(2-фуроїл)тіосечовина



Використовували способи Прикладів 75-85, 2-фуроїлізотіоціанат реагував з 1-(3-амінопропіл)-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 387,1608.

Приклади 94-106

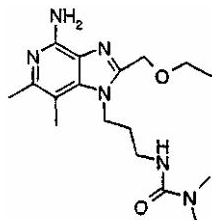
Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи наступний спосіб. Прийнятний ізоціанат (1,1ек.) додавали до пробірки, що містить розчин 1-(3-амінопропіл)-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну (25мг; дивіться Приклад 14 Частина С) в хлороформі (5мл). Пробірку закривали, струшували і потім поміщали на шейкер при кімнатній температурі на ~17 годин. Розчинник видаляли вакуумним центрифугуванням. Залишок очищали за допомогою преп. ВЕРХ використовуючи способи описані нижче одержуючи трифторацетатну сіль бажаної сполуки. В таблиці нижче показані структури вільних основ і точні маси, що спостерігаються (m+H).



Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
94	1-метилетил	363,2518
95	1,1-диметилетил	377,2673
96	бутил	377,2668
97	феніл	397,2366
98	циклогексил	403,2817
99	етоксикарбонілметил	407,2392
100	3-ціанофеніл	422,2321
101	3-метоксифеніл	427,2458
102	3-ацетилфеніл	439,2466
103	4-(диметиламіно)феніл	440,2788
104	3-(метилтіо)феніл	443,2204
105	4-трифторметилфеніл	465,2205

Приклад 106

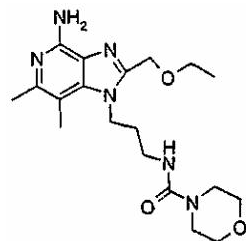
[4-аміно-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]пропіл-N,N-диметилсечовина



Використовували спосіб Прикладів 94-105, диметилкарбамілхлорид реагував з 1-(3-амінопропіл)-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 349,2340.

Приклад 107

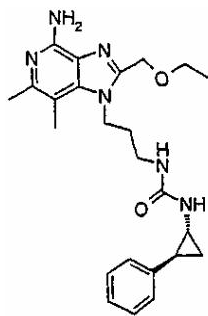
N-{3-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]-пропіл}морфолін-4-ілкарбоксамід



Використовували спосіб Прикладів 94-105, 4-морфолінекарбонілхлорид реагував з 1-(3-амінопропіл)-2-(етоксиметил)-6,7-диіетил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 391,2465.

Приклад 108

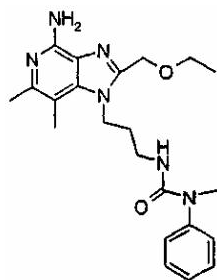
N-{3-[4-аміно-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]-пропіл}-N'-[(1R*,2S)-2-фенілциклопропіл]сечовина



Використовували спосіб Прикладів 94-105, транс-2-фенілциклопропілізоціанат реагував з 1-(3-амінопропіл)-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 437,2674.

Приклад 109

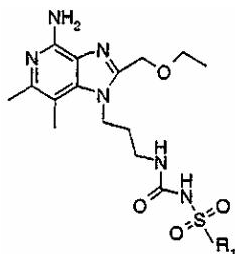
N'-[3-(4-аміно-2-етоксиметил-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)пропіл]-N-фенілсечовина



Використовували спосіб Прикладів 94-105, N-метил-N-фенілкарбамоїлхлорид реагував з 1-(3-амінопропіл)-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 411,2513.

Приклади 110-112

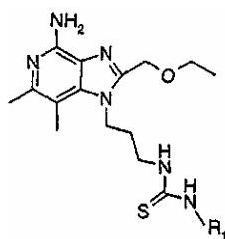
Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи спосіб Прикладів 94-105. Прийнятний сульфонілізоціанат реагував з 1-(3-амінопропіл)-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку.



Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
110	феніл	461,1954
111	4-метилфеніл	475,2119
112	2-хлорфеніл	495,1580

Приклади 113-116

Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи спосіб Прикладів 94-105. Прийнятний ізотіоціанат реагував з 1-(3-амінопропіл)-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку.

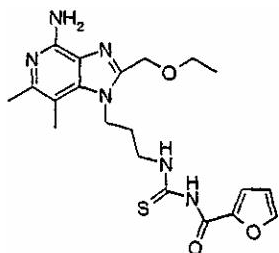


Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
113	3-(діетиламіно)пропіл	450,3037
114	феніл	413,2125

115	2-морфоліноетил	450,2658
116	4-метоксифеніл	443,2236

Приклад 117

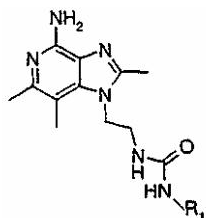
N-[3-(4-аміно-2-етоксиметил-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)пропіл]-N'-(2-фуроїл)тіосечовина



Використовували спосіб Прикладів 94-105, 2-фуроїлізотіоціанат реагував з 1-(3-амінопропіл)-2-(етоксиметил)-6,7-диметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 431,1846.

Приклади 118-132

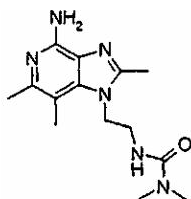
Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи наступний спосіб. Прийнятний ізоціанат (1,1ек.) додавали до пробірки, що містить розчин 1-(2-аміноетил)-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну (20мг; дивіться Приклад 15 Частина F) в хлороформі (5мл). Пробірку закривали, струшували і потім поміщали на шейкер при кімнатній температурі на 4 годин. Розчинник видаляли вакуумним центрифугуванням. Залишок очищали за допомогою преп. ВЕРХ використовуючи способи описані нижче одержуючи трифторацетатну сіль бажаної сполуки. В таблиці нижче показані структури вільних основ і точні маси, що спостерігаються (m+H).



Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
118	1-метилетил	305,2086
119	1,1-диметилетил	319,2244
120	бутил	319,2245
121	феніл	339,1935
122	циклогексил	345,2392
123	етоксикарбонілметил	349,1994
124	3-ціанофеніл	364,1876
125	3-метоксифеніл	369,2042
126	3-ацетилфеніл	381,2048
127	4-(диметиламіно)феніл	382,2352
128	3-(метилтіо)феніл	385,1805
129	4-трифторметилфеніл	407,1812
130	бензоїл	367,1903
131	1-адамантил	397,2716
132	4-феноксифеніл	431,2187

Приклад 133

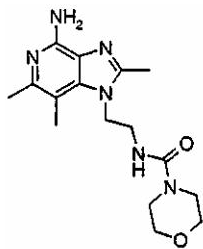
N'-[2-(4-аміно-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)етил]-N,N-диметилсечовина



Використовували спосіб Прикладів 118-133, диметилкарбамілхлорид реагував з 1-(2-аміноетил)-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 291,1929.

Приклад 134

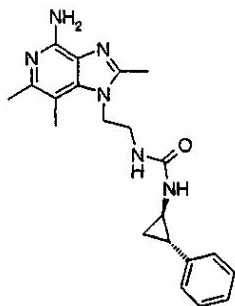
N-[2-(4-аміно-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)етил]морфолін-4-ілкарбоксамід



Використовували спосіб Прикладів 118-133, 4-морфолінекарбонілхлорид реагував з 1-(2-аміноетил)-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 333,2025.

Приклад 135

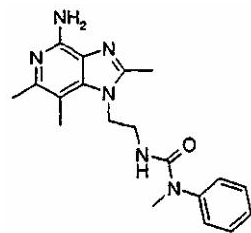
N-[2-(4-аміно-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)етил]-N'-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]сечовина



Використовували спосіб Прикладів 118-133, транс-2-фенілциклопропілізоціанат реагував з 1-(2-аміноетил)-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 379,2235.

Приклад 136

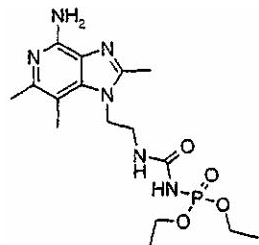
N'-[2-(4-аміно-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)етил]-N-метил-N-феніл сечовина



Використовували спосіб Прикладів 118-133, N-метил-N-фенткарбамотхлорид реагував з 1-(2-аміноетил)-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 353,2073.

Приклад 137

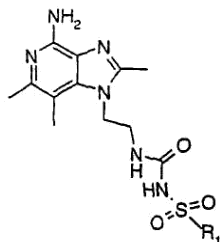
Діетил {[2-(4-аміно-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)етил]аміно}карбоніламідодифосфат



Використовували спосіб Прикладів 118-133, діетоксифосфонілізоціанат реагував з 1-(2-аміноетил)-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 399,1926.

Приклади 138-139

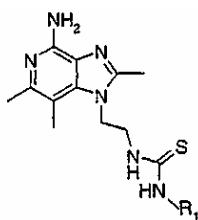
Приклади в таблиці нижче одержували використовуючи спосіб Прикладів 118-133. Прийнятний сульфонілізоціанат реагував з 1-(2-аміноетил)-2,6,7-триметил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку.



Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
138	феніл	403,1559
139	2-хлорфеніл	437,1158

Приклади 140-146

Приклади в таблиці нижче одержували використовуючи спосіб Прикладів 118-133. Прийнятний ізотіоціанат реагував з 1-(2-аміноетил)-2,6,7-триметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку.



Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
140	3-(діетиламіно)пропіл	392,2599
141	феніл	355,1697
142	2-фууроіл	373,1443
143	2-морфоліноетил	392,2233
144	4-метоксифеніл	385,1826
145	бензоіл	383,1647
146	1-адамантил	413,2472

Приклади 147-164

Частина А

Пропаннітрил (120мл) додавали до дихлориду малонілу (100г) і реакційну суміш перемішували під азотом протягом 24 годин. Додавали діоксан (200мл). Одержану тверду речовину виділяли за допомогою фільтрування, промивали водою і сушили з відсмоктуванням, її розчиняли в метанолі (~75мл) і потім об'єднували з діоксаном (300мл). Об'єм зменшували при пониженому тиску до утворення густого білого осаду. Одержаний осад виділяли за допомогою фільтрування, промивали діоксаном і сушили одержуючи 64,4г гідрохлориду 6-хлор-4-гідрокси-5-метил-1Н-піридин-2-ону як білу тверду речовину.

Частина В

Гідрохлорид 6-хлор-4-гідрокси-5-метил-1 Н-піридин-2-ону (64г) розчиняли в сірчаній кислоті (325мл) охолоджуючи на бані з льодом. По краплям протягом 90 хвилин додавали азотну кислоту. Реакційну суміш залишали перемішуватись протягом ще 30 хвилин і потім її виливали на лід з водою (2л). Одержаний осад виділяли за допомогою фільтрування, промивали водою і потім сушили одержуючи 42,5г 6-хлор-4-гідрокси-5-метил-3-нітро-1Н-піридин-2-ону як світло-жовту тверду речовину.

Частина С

Триетиламін (30,2мл, 220ммоль) додавали до охолодженої (баня з льодом) суспензії 6-хлор-4-гідрокси-5-метил-3-нітро-1Н-піридин-2-ону (5,0г, 24,4ммоль) в безводному дихлорметані і вихідний матеріал переходив в розчин. По краплям додавали ангідрид трифторметилсульфонової кислоти (8,3мл, 48,9ммоль). Через 1 годину додавали трет-бутил 4-амінобутилкарбамат. Через 1 годину реакцію залишали нагріватись до кімнатної температури і потім залишали на ніч. Розчинники видаляли при пониженому тиску і залишок хроматографували одержуючи неочищений 4-({4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутил}аміно)-6-хлор-5-метил-3-нітропіридин-2-ілтрифторметансульфонат як чорне масло.

Частина Д

Неочищений продукт з Частини С об'єднували з толуолом (2л), триетиламіном (25,4мл) і дибензиламіном (35,5мл) і кип'ятили протягом 1 години. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, промивали водою (4х1л) і розсоллом (200мл), сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 100г оранжевого масла. Частину (70г) очищали за допомогою колонкової хроматографії (1200мл силікагелю, використовуючи як елюент 20/80 етилацетат/гексани) одержуючи 52г трет-бутил 4-{{2-хлор-6-(дибензиламіно)-3-метил-5-нітропіридин-4-іл}аміно}бутилкарбамату як світло-жовте масло.

Частина Е

Боргідрид натрію (0,40г, 10,6ммоль) повільно додавали до розчину гексагідрату хлориду нікелю (II) (0,70г, 2,93ммоль) в метанолі (75мл). Через 15 хвилин до реакційної суміші додавали розчин трет-бутил 4-{{2-хлор-6-(дибензиламіно)-3-метил-5-нітропіридин-4-іл}аміно}бутилкарбамату (3,25г, 5,87ммоль)

розчиненого в суміші метанолу (25мл) і дихлорметану (20мл). Повільно додавали боргідрид натрію (0,93г). Через 30 хвилин аналіз за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії показав, що реакція завершилась. Реакцію збільшували до 48,7г вихідного матеріалу використовуючи тіж самі умови. Маленьку і велику порції реакційних сумішей об'єднували і фільтрували крізь шар Целіту™. Фільтрат пропускали крізь шар силікагелю і шар промивали 50/50 дихлорметан/метанол. Фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи 46,3г трет-бутил 4-[[3-аміно-6-хлор-4-(добензиламіно)-5-метилпіридин-4-іл]аміно]бутилкарбамату як світло-коричневе масло.

Частина F

Триетиламін (12,2мл) додавали до охолодженого (0°C) розчину матеріалу з Частини E в дихлорметані (300мл). Розчин етоксиацетилхлориду (10,8г) в дихлорметані (100мл) додавали через воронку. Реакцію залишали нагріватись до кімнатної температури протягом ночі. Аналіз показав, що залишилась деяка кількість вихідного матеріалу, тому додавали 0,2ек хлориду кислоти. Через 1 годину реакційну суміш промивали водою (3x500мл), сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи трет-бутил 4-[[2-хлор-6-(добензиламіно)-5-(2-етоксиацетиламіно)-3-метилпіридин-4-іл]аміно]бутилкарбамат як коричневе масло. Масло розчиняли в піридині (300мл). Додавали гідрохлорид піридину (40г) і реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім її концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (500мл) і промивали водою (500мл). Утворювалась емульсія і її очищали додаючи хлорид натрію до водного шару. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи 52,1г темно-коричневого масла. Це масло очищали за допомогою хроматографії (силікагель, використовуючи як елюент 30/70 етилацетат/гексани) одержуючи 24,8г трет-бутил 4-[6-хлор-4-(добензиламіно)-2-(етоксиметил)-7-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутилкарбамат, як світло-жовте масло.

Частина G

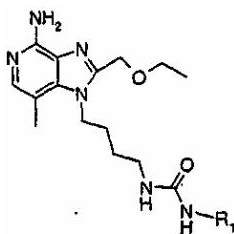
Трифтороцтову кислоту (160мл) додавали протягом 15 хвилин до охолодженого (0°C) розчину матеріалу з Частини F в дихлорметані (500мл). Реакційну суміш залишали перемішуватись протягом ночі і потім її концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між дихлорметаном (500мл) і 10% гідроксидом натрію (500мл). Основний шар екстрагували дихлорметаном (x2). Об'єднані органічні розчини сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску з утворенням коричневого масла. Масло розчиняли в ізопропанолі (100мл) і потім об'єднували з 41мл 1М хлорводневої кислоти в діетиловий етер. До суміш повільно додавали діетиловий етер (200мл). Одержаний осад виділяли за допомогою фільтрування, промивали етером і сушили у вакуумній печі 80°C протягом ночі одержуючи 11,25г гідрохлоридної солі бажаного продукту як білу тверду речовину. Тверду речовину розчиняли у воді (200 мл), об'єднували з карбонатом натрію (15г) і потім екстрагували дихлорметаном (3x500мл). Об'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 10,2г 1-(4-амінобутил)-N,N-добензил-6-хлор-2-(етоксиметил)-7-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну як прозоре масло.

Частина H

В атмосфері азоту, форміат амонію (13,7г) додавали до суміші 10% паладію на вугіллі (10г) і етанолу (200мл). Матеріал з Частини H розчиняли в суміші гарячого етанолу (600мл) і метанолу (400мл) і потім додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури протягом ночі. Аналіз показав, що реакція пройшла тільки приблизно на половину, тому додавали каталізатор (5г) і форміат амонію (5г) і реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім її фільтрували крізь шар Целіту™. Залишок на фільтрі промивали 50/50 етанол/метанол (1л). Розчинники видаляли при пониженому тиску з утворенням прозорого масла. Масло розділяли між дихлорметаном (500мл) і 10% гідроксидом натрію (200мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і потім концентрували при пониженому тиску одержуючи 4,30г 1-(4-амінобутил)-2-(етоксиметил)-7-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну як прозоре масло, яке частково тверділо при стоянні.

Частина I

Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовуючи наступний спосіб. Прийнятний ізоанат (1,1ек.) додавали до пробірки, що містить розчин 1-(4-амінобутил)-2-(етоксиметил)-7-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміну (23,5мг) в хлороформі (5мл). Пробірку закривали і потім поміщали на шейкер при кімнатній температурі на 4 годин. Розчинник видаляли вакуумним центрифугуванням. Залишок очищали за допомогою преп. ВЕРХ використовуючи способи описані нижче одержуючи трифторацетатну сіль бажаної сполуки. В таблиці нижче показані структури вільних основ і точні маси, що спостерігаються (m+H).

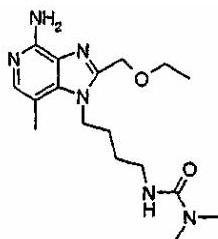


Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
147	1-метилетил	363,2528
148	1,1-диметилетил	377,2666

149	бутил	377,2674
150	феніл	397,2359
151	циклогексил	403,2818
152	етоксикарбонілметил	407,2393
153	3-ціанофеніл	422,2296
154	3-метоксифеніл	427,2459
155	3-ацетилфеніл	439,2463
156	4-(диметиламіно)феніл	440,2787
157	3-(метилтіо)феніл	443,2259
158	4-трифторметилфеніл	465,2206
159	1-адамантил	455,3117
160	3-(етоксикарбоніл)феніл	469,2549
161	(і-нафтил)етил	475,2790
162	4-феноксифеніл	489,2589
163	4-метилфенілсульфоніл	475,2126
164	2-хлорфенілсульфоніл	495,1571

Приклад 165

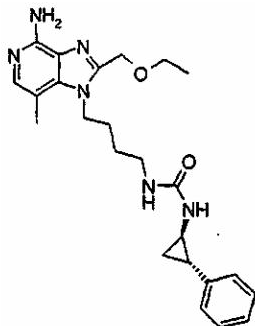
N'-{4-[4-аміно-2-(етоксиметил)-7-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутил}-N,N-диметилсечовина



Використовували спосіб Прикладів 147-164, диметилкарбамілхлорид реагував з 1-(4-амінобутил)-2-(етоксиметил)-7-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 349,2334.

Приклад 166

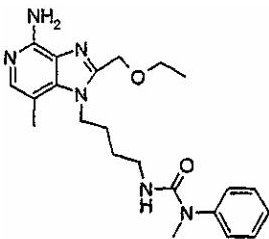
N'-{4-[4-аміно-2-(етоксиметил)-7-метил-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутил}-N'-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]сечовина



Використовували спосіб Прикладів 147-164, транс-2-фенілциклопропілізоціанат реагував з 1-(4-амінобутил)-2-(етоксиметил)-7-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 437,2668.

Приклад 167

N'-{4-[4-аміно-2-(етоксиметил)-7-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл]бутил}-N-метил-N-фентсечовина

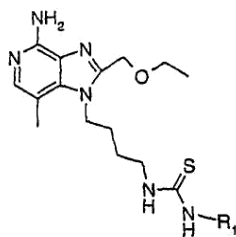


Використовували спосіб Прикладів 147-164, N-метил-N-фенілкарбамолхлорид реагував з 1-(4-амінобутил)-2-(етоксиметил)-7-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміном даючи бажану сполуку. Точна маса, що спостерігалась, 411,2532.

Приклади 168-175

Сполуки приведені в таблиці нижче одержували використовували спосіб Прикладів 147-164. Прийнятний ізотюціанат реагував з 1-(4-амінобутил)-2-(етоксиметил)-7-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-

аміном даючи бажану сполуку.



Номер прикладу	R ₁	Точна маса (епос.)
168	3-(діетиламіно)пропіл	450,3007
169	феніл	413,2129
170	2-фуроїл	431,1870
171	2-морфоліноетил	450,2653
172	4-метоксифеніл	443,2240
173	бензоїл	441,2090
174	1-адамантил	471,2902
175	4-сульфамойлфеніл	492,1848

Індукування цитокіну в клітинах людини

Для визначення індукування цитокінів була використана система клітин крові людини *in vitro*. Активність базується на вимірюванні інтерферону та фактору некрозу пухлини (α) (IFN і TNF, відповідно), які секретуються в культуральному середовищі як описано у [Testerman et. al. в "Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and C-27609", Journal of Leukocyte Biology, 58, 365-372 (September, 1995)].

Одержання культури клітин крові

Всю кров збирали шляхом пункції з вени в пробірці вакуумного контейнера EDTA у здорових людей - донорів крові. Мононуклеарні клітини периферійної крові (PBMC) відділяли з усієї крові шляхом центрифугування за градієнтом густини використовуючи Histopaque®-1077. Кров розводили 1:1 саліном забуференим саліном Дульбекко (DPBS) або збалансованим сольовим розчином Ханка (HBSS). PBMC шар збирали і двічі промивали DPBS або HBSS і суспендували до 4×10^6 клітини/мл в RPMI повний. Додавали суспензію PBMC до 48 луночних планшетів із плоским дном та з стерильною культурою тканини [Costar, Cambridge, MA або Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ], які містили однаковий об'єм повних середовищ RPMI, які містили тестуєму сполуку.

Приготування сполуки

Сполуки розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО). Концентрація ДМСО не повинна перевищувати кінцеву концентрацію 1% для додавання в лунок з культурою. Сполуки зазвичай тестували в концентраціях в інтервалі від 30 до 0,014 мкМ.

Інкубування

Розчин тестуємої сполуки додавали до першої лунки, яка містила повний RPMI, в кількості 60 мкМ і в лунках робили ряд 3-кратних розведень. Суспензію PBMC додавали до лунок в еквівалентних кількостях, доводячи концентрації тестуємої сполуки до бажаного рівня (30-0,014 мкМ). Кінцевою концентрацією PBMC суспензії є 2×10^6 клітин/мл. Планшети накривали стерильними кришками з пластику, обережно перемішували, а потім інкубували від 18 до 24 годин при 37°C в 5% атмосфері діоксиду вуглецю.

Відділення

Після інкубації, планшети центрифугували протягом 10 хвилин при 1000 об/хв. (~200×g) при 4°C. Надосадкову рідину вільну від культуральних клітин виділяли стерильною поліпропіленовою піпеткою і переносили до стерильних поліпропіленових пробірок. Зразки зберігали при -30 до -70°C до аналізу. Зразки аналізувалися на інтерферон- α за допомогою ELISA і на фактор некрозу пухлини (α) за допомогою ELISA або дослідження IGEN.

Аналіз на інтерферон (α) та фактор некрозу пухлин (α) за допомогою ELISA

Концентрація інтерферону (α) визначалась за допомогою ELISA використовуючи набір Human Multi-Species від PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ. Результати виражали в пг/мл.

Концентрація фактору некрозу пухлини (α) (TNF) визначалась за допомогою наборів ELISA, які одержували від Biosource International, Camarillo, CA. Альтернативно, концентрацію TNF можна визначити за допомогою Origen® M-Series Immunoassay і зчитували на IGEN M-8 аналізаторі від IGEN International, Gaithersburg, MD. Імінодослідження використовуються TNF захоплення людини і детектування пари антитіла від Biosource International, Camarillo, CA. Результати виражали в пг/мл.

Наведена нижче таблиця дає найнижчі концентрації, при яких індукується інтерферон, та найнижчі концентрації, при яких індукується фактор некрозу пухлини, для кожної сполуки. Позначка "*" вказує на те, що не виявлено індукції при концентраціях, які проходили тестування.

Індукування цитокіну в клітинах людини

Приклад №	Найнижча ефективна концентрація (мкМ)	Інтерферон	Фактор некрозу пухлини
1	0,12	1,11	
2	0,0046	0,01	

3	0,01	0,37
4	0,12	0,37
5	0,01	0,12
6	0,01	0,01
7	0,37	*
8	0,04	10
16	*	*
17	30	*
18	*	*
19	10	30
20	30	*
21		*
22	*	*
23	*	*
24	10	30
25	*	3,33
26	30	30
27	*	*
28	*	*
29	*	*
30	*	*
31	*	*
32	*	*
33	3,33	3,33
34	*	*
35	3,33	30
36	1,11	30
38	3,33	30
39	3,33	10
40	3,33	*
41	10	30
42	10	10
43	0,041	10
44	3,33	10
45	3,33	10
46	3,33	10
47	*	*
48	*	
49	3,33	30
50	0,37	3,33
51	3,33	10
52	0,37	3,33
53	0,37	3,33
54	1,11	3,33
55	3,33	10
56	1,11	3,33
57	0,37	1,11
58	0,37	3,33
59	1,11	10
60	0,37	1,11
61	0,37	1,11
62	0,37	1,11
63	0,014	1,11
64	0,37	1,11
65	0,37	1,11
66	1,11	10
67	1,11	3,33
68	0,37	1,11
69	3,33	*
70	10	*
71	0,37	3,33
72	0,37	1,11
73	0,12	1,11
74	0,37	1,11

Представлений винахід описаний з посиланням на декілька його втілень. Приведений вище детальний опис і приклади приведені тільки для полегшення розуміння винаходу і не призначені для його обмеження. Для спеціаліста в цій галузі очевидно, що багато змін можуть бути зроблені згідно з описом, втіленнями без

відходу від духу і рамок винаходу. Таким чином, рамки винаходу не повинні обмежуватись точними деталями композицій і структурами описаними тут, але скоріше мовою пунктами формул, що приведені далі.