

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091020 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.24

(22) Дата подачи заявки
2018.10.18

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ИМИДАЗОПИРИДИНАМИДЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 17198021.2

(32) 2017.10.24

(33) EP

(86) PCT/EP2018/078653

(87) WO 2019/081353 2019.05.02

(71) Заявитель:
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ;
БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(72) Изобретатель:

Майбом Даниель, Мейер Ютта,
Коллинс Карл, Ортега Эрнандес
Нуриа, Штампфусс Ян, Вундер
Франк, Фройденбергер Тиль,
Мондритцки Томас, Шеерер
Нина Александра, Лайневебер
Кирстен, Шамбергер Йенс, Штрауб
Александр, Герике Керстен Маттиас,
Кро Вальтер, Лобель Марио, Мюнтер
Клаус (DE)

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым замещенным имидазопиридинамидам формулы (I), способам их получения, их применению отдельно или в комбинации для лечения и/или профилактики заболеваний, а также их применению для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, неврологических заболеваний и заболеваний центральной нервной системы, а также метаболических заболеваний.

A1

202091020

202091020

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ ИМИДАЗОПИРИДИНАМИДЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Описание

Настоящая заявка относится к новым замещенным имидазопиридинамидам, способам их получения, их применению отдельно или в комбинации для лечения и/или профилактики заболеваний, а также их применению для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых, неврологических заболеваний и заболеваний центральной нервной системы, а также метаболических заболеваний.

Адренорецептор α -2B (ADRA2B) относится к группе адренорецепторов, которые активируются природными нейромедиаторами адреналином и норадреналином и поэтому ответственны за эффекты, опосредованные адреналином и норадреналином. Адренорецептор α -2B представляет собой рецептор, сопряженный с G-белком (GPCR), который связан с ингибирующим сигнальным путем Gai.

Рецептор экспрессируется центрально в головном мозге и периферически на сосудистых гладких мышечных клетках и опосредует центральную задержку натрия и периферическую вазоконстрикцию (Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol. 2002; 283: R287-295). Этот рецептор также высоко экспрессируется в почках (Clin Sci (Lond). 2005; 109(5):431-7), где он может играть роль в почечном кровотоке и диурезе (International Journal of Cardiology 2004; 97:367-372).

Как и во многих рецепторах, сопряженных с G-белком, эндогенные агонисты также индуцируют GRK-(G-белок-сопряженная рецепторная киназа)-зависимое фосфорилирование ADRA2B, что приводит к десенсibilизации и интернализации рецептора. Если рецептор стимулируется агонистом, эта

десенсibilизация и интернализация рецептора приводит к уменьшенной активации последующего сигнального каскада (активация G-белка) и, таким образом, к снижению восприимчивости клетки к агонисту. Генетический DD-вариант рецептора ADRA2B имеет делецию глутаминовой кислоты 3 во внутриклеточной петле 3 рецептора, что снижает агонист-индуцированное фосфорилирование и десенсibilизацию рецептора. Это приводит к длительной активации рецептора и сигнального каскада после стимуляции агонистом (Cell Commun Signal. 2011; 9(1):5).

Ряд исследований показал значительную связь варианта DD рецептора ADRA2B с возникновением определенных заболеваний. В зависимости от их этнической принадлежности, 20-30% людей в нормальной популяции имеют вариант DD рецептора. У пациентов с заболеваниями сердца доля носителей варианта DD увеличивается почти до 50%. Вариант DD в значительной степени связан с возникновением инфаркта миокарда и смерти от внезапной остановки сердца у людей (J Am Coll Cardiol. 2003; 41(2):190-4; J Am Coll Cardiol. 2001; 37(6):1516-22). На основании данных *in vitro* о продолжительной активности варианта DD предполагается, что вариант DD приводит к снижению функции мелких коронарных сосудов и эндотелиальной дисфункции вследствие длительной активации рецептора (Clin Sci (Lond). 2002; 103(5):517-24; Clin Sci (Lond). 2003; 104(5):509-20). Поэтому генотип DD рецептора ADRA2B считается генетическим фактором риска при указанных заболеваниях.

Кроме того, вариант DD рецептора ADRA2B в значительной степени связан с возникновением ишемических инсультов. По-видимому, это также связано с нарушением функции мелких сосудов (Clin Neurol Neurosurg. 2013; 115(1):26-31). Эти ассоциативные исследования (генетические данные) указывают на патомеханическое значение рецептора ADRA2B - независимо от генотипа - при ишемических заболеваниях, особенно при ишемической болезни сердца.

С вариантом DD рецептора ADRA2B также связано возникновение посттравматического стрессового расстройства (PTSD) из-за увеличения памяти о травматических событиях (Nat Neurosci. 2007; 10(9):1137-9; Neurobiol Learn Mem.

2014; 112:75-86). Как нейротрансмиттер, норадреналин участвует в обработке процессов эмоциональной памяти. Предполагается, что вариант DD рецептора ADRA2B приводит к усилению эффекта норадреналина в ответ на эмоциональные события, что приводит к усилению активации миндалевидного тела и усилению эмоциональной памяти. Повышенная активация миндалевидного тела коррелирует с выраженностью симптомов у пациентов с PTSD. (Li et al., *Psychopharmacology* 2015; Rasch et al *PNAS* 2009; van Stegeren, *Acta Psychologica*, 2008). Эти эффекты опосредуются центральными рецепторами ADRA2B и, таким образом, влияют на норадренергическую сигнальную трансдукцию.

Была также продемонстрирована связь варианта DD с ранним началом диабета 2 тип (*Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 424–427).

Поэтому ингибирование рецептора ADRA2B является перспективным вариантом лечения сердечно-сосудистых, неврологических заболеваний и заболеваний центральной нервной системы, а также метаболических заболеваний.

Существует большая потребность в новых методах лечения в области сердечно-сосудистых заболеваний. Заболеваемость и смертность после сердечного приступа все еще высоки даже при доступной на сегодняшний день терапии. Несмотря на быстрое повторное открытие коронарной артерии (реперфузия, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)), уровень смертности в результате сердечного приступа высок: 7-11% пациентов умирают в результате сердечного приступа, а 22% пациентов обращаются в больницу с сердечной недостаточностью в течение года в результате сердечного приступа (Freisinger et al., *European Heart Journal* (2014) 35, 979–988).

Прерывание кровотока во время инфаркта миокарда приводит к гибели клеток в зоне снабжения соответствующего коронарного сосуда. Хотя общепризнанно, что повторное открытие закрытого сосуда и, следовательно, восстановление кровотока имеет важное значение для спасения пораженной ткани сердца, как это ни парадоксально, возобновление кровотока также приводит к повреждению ткани, что противодействует фактической пользе рециркуляции. 50%

окончательного размера инфаркта можно отнести к так называемому реперфузионному повреждению (Fröhlich et al, European Heart Journal 2013,34). Нарушение кровотока в мелких коронарных сосудах (микрососудистая дисфункция), несмотря на повторное открытие фактического закрытия в эпикардальном сосуде, способствует повреждению реперфузией и, таким образом, конечному размеру инфаркта.

Новые терапевтические стратегии для уменьшения инфаркта миокарда и поддержания сердечной функции необходимы для улучшения выживаемости пациентов и предотвращения развития сердечной недостаточности в результате инфаркта миокарда.

Задача настоящего изобретения состояла в идентификации и предоставлении новых низкомолекулярных соединений, которые действуют как сильные антагонисты рецептора ADRA2B и, таким образом, пригодны для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых, неврологических заболеваний и заболеваний центральной нервной системе, а также метаболических заболеваний.

Другой задачей является идентификация антагонистов ADRA2B для применения пациентами с инфарктом миокарда, в частности для уменьшения реперфузионного повреждения.

Ингибиторы ADRA2B описаны, например, в WO 03/008387 и в WO 2010/033393. В WO 2009/47506 и в WO 2009/47522 имидазопиридинкарбоксамиды раскрыты в качестве ингибиторов тирозинкиназы.

Из EP 1277754 известны производные имидазопиридина, которые действуют как ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и, таким образом, могут использоваться в качестве противоопухолевых средств.

В WO 2008/027812 опубликованы производные имидазопиридинов и имидазопиримидинов, которые действуют как лиганды каннабиноидных рецепторов, например, лиганды CB2.

В WO 2008/134553 описаны бициклические соединения, которые можно использовать, в частности, для лечения боли.

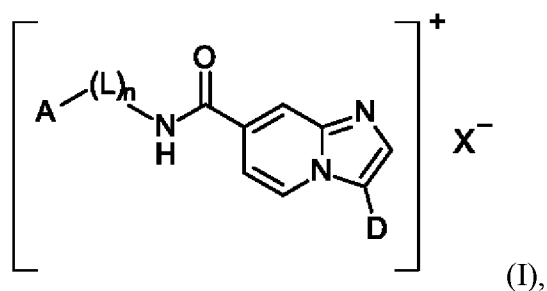
Производные имидазопиридина в качестве модуляторов активности TNF описаны в WO 2014/009295.

Однако в предшествующем уровне техники не описаны описанные и определенные в настоящем документе имидазопиридинамиды в соответствии с общей формулой (I) согласно настоящему изобретению.

Авторами настоящего изобретения обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению обладают удивительными и преимущественными свойствами, которые обеспечивают решение задачи настоящего изобретения.

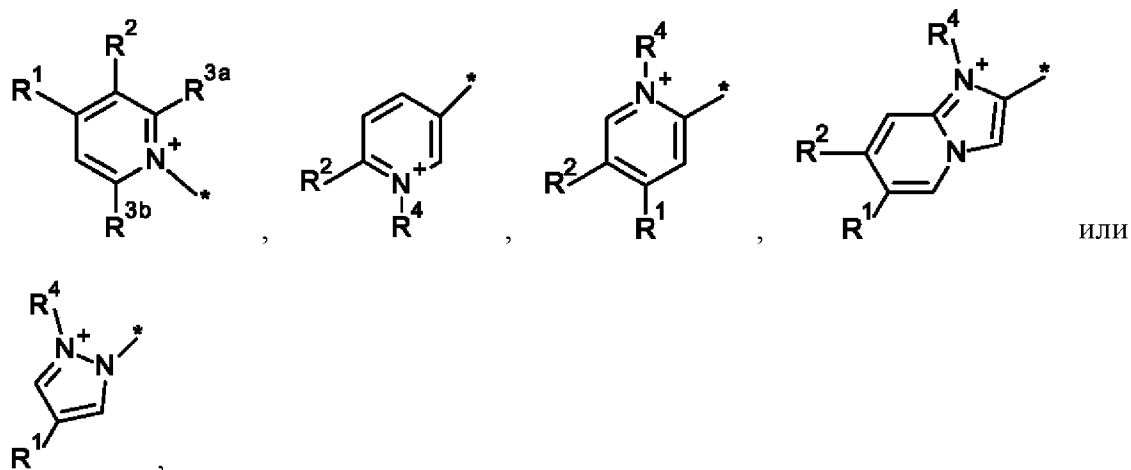
В частности, было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению являются антагонистами ADRA2B. В частности, соединения согласно настоящему изобретению, благодаря своей хорошей растворимости, подходят для парентеральных форм введения (Europäisches Arzneibuch 6. Ausgabe, Grundwerk (Ph.Eur. 6.0), S. 1024) и, таким образом, открывают новые варианты лечения. Таким образом, указанные соединения особенно подходят для неотложной терапии, такой как неотложное введение во время чрескожного коронарного вмешательства, а также в других острых ситуациях, которые могут привести к снижению перфузии и повреждению органов (сердце, почка, мозг).

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



в которой

А представляет собой положительно заряженный азаетероароматический фрагмент формулы



где

* означает место присоединения,

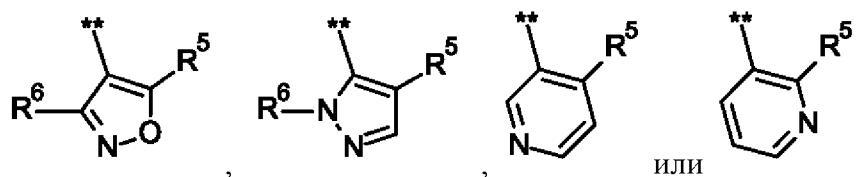
R^1 , R^2 , и R^{3a} , R^{3b} независимо друг от друга представляют собой остаток, выбранный из группы водорода, amino, (C_1-C_4) -алкила, (C_1-C_4) -алкокси, моно- (C_1-C_4) -алкиламино, ди- (C_1-C_4) -алкиламино, фенокси и пиперидин-1-ила,

причем фенокси и пиперидин-1-ил могут быть замещены (C_1-C_4) -алкилом и/или фтором, и

причем алкильные группы в (C_1-C_4) -алкиле, (C_1-C_4) -алкокси, моно- (C_1-C_4) -алкиламино и ди- (C_1-C_4) -алкиламино каждая может быть до пяти раз замещена фтором,

R^4 представляет собой (C_1-C_4) -алкил, который может быть до пяти раз замещен фтором, или представляет собой группу формулы CH_2CN , CH_2CONH_2 ,

D представляет собой гетероароматический фрагмент формулы



где

** означает место присоединения,

R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, (C_1-C_4) -алкил или (C_1-C_4) -алкокси,

причем (C_1-C_4) -алкил и (C_1-C_4) -алкокси каждый может быть до пяти раз замещен фтором,

L представляет собой CH_2 ,

n представляет собой число 0, 1, 2 или 3 и

X^- представляет собой физиологически безопасный анион,

а также сольватам, солям и сольватам солей соединений формулы (I).

Настоящее изобретение также охватывает целесообразные формы соединений согласно настоящему изобретению, такие как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в частности фармацевтически приемлемые соли и/или соосажденные вещества.

Соединения согласно настоящему изобретению формулы (I) уже находящиеся в форме соли могут также образовывать другие аддитивные соли. Соединения

согласно настоящему изобретению являются соединениями формулы (I) и их солями, сольватами и сольватами этих солей, соединениями, включенными в формулу (I) формул, упоминаемых ниже, и их солями, сольватами и сольватами этих солей, а также соединениями, включенными в формулу (I) и упоминаемыми ниже в качестве примеров осуществления изобретения, и их солями, сольватами и сольватами этих солей, где соединения, включенные в формулу (I) и упоминаемые далее по тексту, уже не являются солями, сольватами и сольватами этих солей.

В контексте настоящего изобретения солями предпочтительно являются физиологически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению. Также включены соли, которые сами по себе не подходят для фармацевтических применений, но которые могут быть использованы, например, для выделения или очистки соединений согласно настоящему изобретению.

Термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к неорганической или органической соли кислотного добавления соединения согласно настоящему изобретению. Например, смотрите S. M. Berge, et al. „Pharmaceutical Salts“, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединений согласно настоящему изобретению может представлять собой, например, соль кислотного добавления соединения согласно настоящему изобретению, как например соль кислотного добавления с неорганической кислотой или “минеральной кислотой”, например, соляная кислота, фтористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, бисерная кислота, фосфорная кислота или азотная кислота, или с органической кислотой, такой как муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксibenzoил)-бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памовая, пектиновая, 3-фенапропионовая, пивалиновая, 2-гидроксиэтансульфоная, итаконовая, трифторметансульфоная,

додецилсульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, паратолуолсульфоновая, метансульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоновая, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогептановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая или тиоциановая кислота, например.

Специалисту в данной области также известно, что соли кислотного добавления заявленных соединений могут быть получены путем взаимодействия соединений с соответствующей неорганической или органической кислотой с использованием ряда известных способов. Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений согласно настоящему изобретению в виде отдельных солей или в виде смеси этих солей в любом соотношении.

Физиологически приемлемыми анионами в контексте настоящего изобретения являются анионы минеральных кислот, карбоновых кислот и сульфокислот, например, соляной кислоты, фтористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, толуолсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, пропионовой кислоты, молочной кислоты, винной кислоты, яблочной кислоты, лимонной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты и бензойной кислоты. Предпочтительными являются анионы следующих кислот, соляная кислота, бромистоводородная кислота, муравьиная кислота. Особенно предпочтительными являются анионы соляной кислоты, бромистоводородной кислоты и муравьиной кислоты.

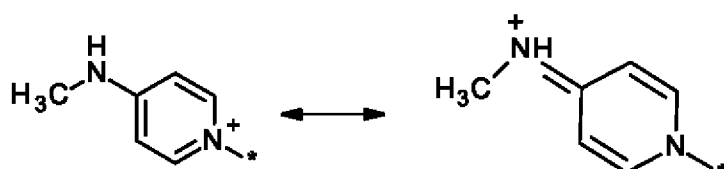
В контексте изобретения сольваты представляют собой те формы соединений согласно настоящему изобретению, которые в твердом или жидком состоянии образуют комплекс при координации с молекулами растворителя. Гидраты представляют собой особую форму сольвата, в которой координация происходит

с водой. Гидраты являются предпочтительными в качестве сольватов в контексте настоящего изобретения.

Соединения согласно изобретению в зависимости от их структуры могут существовать в различных стереоизомерных формах, т.е. в виде конфигурационных изомеров или при необходимости также в виде конформационных изомеров (энантиомеры и/или диастереомеры, включая атропические изомеры). Поэтому настоящее изобретение охватывает энантиомеры и диастереомеры и их смеси. Из подобных смесей энантиомеров и/или диастереомеров выделяют стереоизомерно единые составные части известным способом; предпочтительно здесь используют хроматографические способы, особенно высокоэффективную жидкостную хроматографию с ахиральной или хиральной фазой. В случае карбоновых кислот в качестве промежуточных или конечных продуктов, в качестве альтернативы, разделение может также проводиться с использованием диастереомерных солей с помощью хиральных аминных оснований.

Поскольку соединения согласно изобретению могут встречаться в таутомерных формах, то настоящее изобретение охватывает все таутомерные формы.

В соединениях формулы (I) согласно настоящему изобретению положительно заряженные азаетероароматические фрагменты, в дополнение к показанной формуле А, также могут присутствовать в соответствующих мезомерных предельных структурах, которые должны быть включены в описание А, в частности в следующую предельную структуру:



Соединения общей формулы (I) могут существовать в виде изотопных вариантов. Следовательно, настоящее изобретение включает один или более изотопных

вариантов соединений общей формулы (I), в частности дейтерийсодержащие соединения общей формулы (I).

Термин “изотопный вариант” соединения или реагента определяется как соединение, проявляющее не существующую в природе долю одного или более изотопов, которые составляют такое соединение.

Термин “изотопный вариант соединения общей формулы (I)” определяется как соединение общей формулы (I), проявляющее не существующую в природе долю одного или более изотопов, которые составляют такое соединение.

Выражение “не существующая в природе доля” означает долю такого изотопа, которая выше, чем его содержание в природе. Содержания в природе изотопов, применяемые в этом контексте, описаны в “Isotopic Compositions of the Elements 1997”, Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Примеры таких изотопов включают стабильные и радиоактивные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и иода, как например ^2H (дейтерий), ^3H (третий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I и ^{131}I , соответственно.

В отношении лечения и/или профилактики нарушений, указанных в настоящей заявке, изотопный вариант (варианты) соединений общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий (“дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I)”). Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в которых один или более радиоактивных изотопов, таких как ^3H или ^{14}C , включены, полезны, например, при исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Эти изотопы, в частности, предпочтительны из-за легкости их включения и обнаружения. Позитронно-активные изотопы, такие как ^{18}F или ^{11}C , могут быть включены в соединение общей формулы (I). Эти изотопные варианты соединения общей формулы (I) полезны для применений *in vivo* визуализации. Дейтерий-содержащие и ^{13}C -содержащие соединения общей формулы (I) могут применяться в анализах масс-спектрометрии в контексте

преклинических или клинических исследований.

Изотопные варианты соединений общей формулы (I) обычно могут быть получены способами, известными специалисту в данной области, такими как описанные в схемах и/или примерах в описании настоящего изобретения, путем замещения реагента на изотопный вариант указанного реагента, предпочтительно на дейтерий-содержащий реагент. В зависимости от желаемых сайтов дейтерирования, в некоторых случаях дейтерий из D₂O может быть включен либо непосредственно в соединения, либо в реагенты, которые полезны для синтеза таких соединений. Дейтерий в виде газа также является полезным реагентом для включения дейтерия в молекулы. Каталитическое дейтерирование олефиновых связей и ацетильных связей представляет собой быстрый путь для включения дейтерия. Катализаторы на основе металлов (то есть Pd, Pt, и Rh) в присутствии дейтерия в виде газа могут быть использованы для непосредственного обмена дейтерия на водород в функциональных группах, содержащих углеводороды. Различные дейтерированные реагенты и синтетические строительные блоки коммерчески доступны от таких компаний, таких как, например, C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; и CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA.

Термин “дейтерий-содержащее соединение общей формулы (I)” определяется как соединение общей формулы (I), в которых один или более атомов водорода замещены одним или более атомами дейтерия, и в которых содержание дейтерия в таком дейтерированном положении соединения общей формулы (I) выше, чем содержание дейтерия в природе, которое составляет около 0.015%. В частности, в дейтерий-содержащем соединении общей формулы (I) содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении соединения общей формулы (I) составляет более 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%, предпочтительно более 90%, 95%, 96% или 97%, даже более предпочтительно более 98% или 99% в указанном положении или положениях. Понятно, что содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении не зависит от содержания дейтерия в другом дейтерированном положении.

Селективное включение одного или более атомов дейтерия в соединение общей формулы (I) может изменять физико-химические свойства (такие как, например, кислотность [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], основность [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], липофильность [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) и/или метаболический профиль молекулы и может приводить к изменениям соотношения родоначального соединения и метаболитов или количеств образованных метаболитов. Такие изменения могут приводить к определенным терапевтическим преимуществам и, следовательно, могут быть предпочтительны в некоторых применениях. Уменьшенные скорости метаболизма и выключение метаболизма, при которых соотношение метаболитов изменяется, описаны (A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Эти изменения при воздействии родоначального лекарственного средства и метаболитов могут иметь важные последствия в отношении фармакодинамики, переносимости и эффективности дейтерий-содержащего соединения общей формулы (I). В некоторых случаях замещение на дейтерий уменьшает или исключает образование нежелательного или токсичного метаболита и усиливает образование желаемого метаболита (например, Nevirapine: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). В других случаях основной эффект дейтерирования состоит в уменьшении скорости системного клиренса. В результате биологический период полувыведения соединения увеличивается. Потенциальные клинические преимущества будут включать способность поддерживать подобное системное воздействие с уменьшенными пиковыми уровнями и повышенными остаточными уровнями. Это может привести к снижению побочных эффектов и повышению эффективности, в зависимости от конкретного фармакокинетического/фармакодинамического взаимоотношения конкретного соединения. ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) и оданакатиб (K. Kassahun et al., WO2012/112363) являются примерами этого эффекта дейтерия. Сообщалось также о других случаях, при которых сниженные скорости метаболизма приводят к увеличению воздействия лекарственного средства без изменения скорости системного клиренса (например, Rofecoxib: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Дейтерированные лекарственные средства, демонстрирующие этот эффект, могут иметь

уменьшенные требования дозировки (например, меньшее количество доз или более низкая доза для достижения желаемого эффекта) и/или могут приводить к снижению метаболических нагрузок.

Соединение общей формулы (I) может иметь множество потенциальных сайтов воздействия на метаболизм. Для оптимизации вышеописанных эффектов по физико-химическим свойствам и метаболический профиль могут быть выбраны дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I), имеющие определенную модель одного или более дейтерий-водородного обмена (обменов). В частности, атом(ы) дейтерия дейтерий-содержащего соединения (соединений) общей формулы (I) присоединяется/присоединяются к атому углерода и/или располагается/располагаются в тех положениях соединения общей формулы (I), которое являются сайтами воздействия для метаболических ферментов как например Цитохром P₄₅₀.

Настоящее изобретение также включает пролекарства соединений согласно настоящему изобретению. Термин «пролекарства» в контексте настоящего изобретения означает соединения, которые сами могут быть биологически активными или неактивными, но которые превращаются в соединения согласно настоящему изобретению в ходе их пребывания в организме (например, метаболически или гидролитически).

В контексте настоящего изобретения, если не указано иное, заместители имеют следующие значения:

Алкил или (C₁-C₄)-алкил в контексте настоящего изобретения означает линейный или разветвленный алкильный остаток с 1 до 4 атомами углерода. В качестве примера и предпочтительно упоминают: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, 1-метилпропил, трет-бутил. предпочтительными являются метил, этил и изопропил. Особенно предпочтительным является метил.

Алкокси или (C₁-C₄)-алкокси в контексте настоящего изобретения означает линейный или разветвленный алкоксиостаток с от 1 до 4 атомами углерода. В

качестве примера и предпочтительно упоминают: метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси и *трет.*-бутокси. Предпочтительными являются метокси и этокси. Особенно предпочтительным является метокси.

Моно-(C₁-C₄)-алкиламино в контексте настоящего изобретения означает аминогруппу с линейным или разветвленным алкильным заместителем с от 1 до 4 атомами углерода. В качестве примера и предпочтительно можно упомянуть следующие: метиламино, этиламино, *n*-пропиламино, изопропиламино, *n*-бутиламино, *втор*-бутиламино и *трет*-бутиламино. Особенно предпочтительным является метиламино.

Ди-(C₁-C₄)-алкиламино в контексте настоящего изобретения означает аминогруппу с двумя одинаковыми или различными линейными или разветвленными алкильными заместителями с от 1 до 4 атомами углерода. В качестве примера и предпочтительно можно упомянуть следующие: *N,N*-диметиламино, *N,N*-диэтиламино, *N*-этил-*N*-метиламино, *N*-метил-*N*-*n*-пропиламино, *N*-изопропил-*N*-метиламино, *N*-изопропил-*N*-*n*-пропиламино, *N,N*-диизопропиламино, *N*-*n*-бутил-*N*-метиламино и *N-трет*-бутил-*N*-метиламино. Особенно предпочтительным является диметиламино.

Если остатки в соединениях согласно настоящему изобретению замещены, остатки, если не указано иное, могут быть моно- или полизамещенными. В контексте настоящего изобретения значение всех остатков, которые встречаются более одного раза, не зависит друг от друга. Замещение одним или двумя одинаковыми или разными заместителями является предпочтительным. Особенно предпочтительным является замещение одним заместителем.

В контексте настоящего изобретения термин «лечение» или «лечить» включает ингибирование, задержку, остановку, облегчение, ослабление, ограничение, уменьшение, прекращение, подавление или излечение болезни, заболевания, поражения, травмы или нарушения здоровья, развития, течения или прогрессирования таких состояний и/или симптомов таких состояний. Термин «терапия» в контексте настоящего изобретения понимается как синоним термина

«лечение».

Термины «предотвращение», «профилактика» или «предупреждение» используются как синонимы в контексте настоящего изобретения и означают предотвращение или уменьшение риска, болезни, заболевания, поражения, травмы или нарушения здоровья, развития или прогрессирования таких состояний и/или симптомов таких состояний до их приобретения, переживания, страдания от них или их наличия.

Лечение или профилактика болезни, заболевания, поражения, травмы или нарушения здоровья могут иметь место частично или полностью.

Согласно настоящему изобретению предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 , R^2 , и R^{3a} , R^{3b} независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, этиламино, диметиламино, метиламино, амина, метила, этила, трифторметила, трет-бутила, изопропила, фенокси или пиперидин-1-ила,

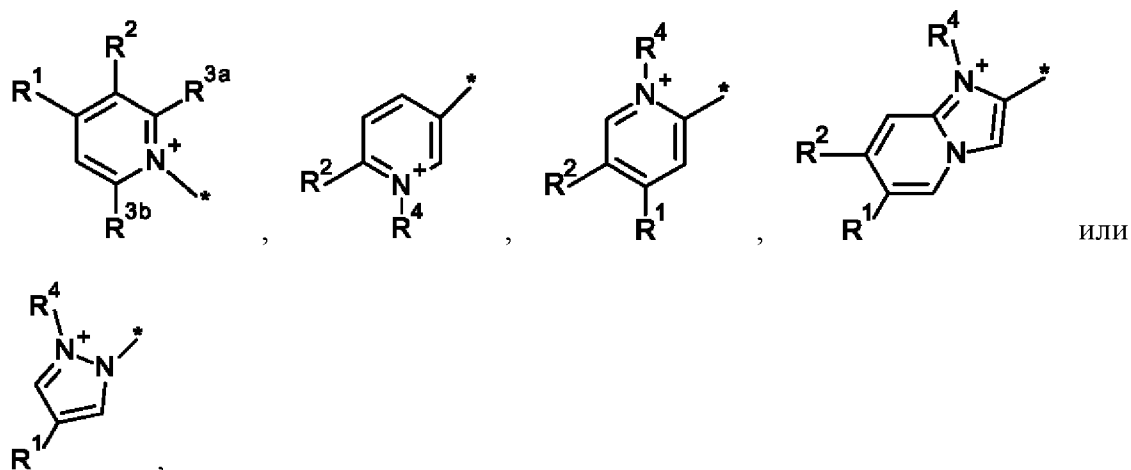
R^4 представляет собой метил,

R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, метил, этил, изопропил или метокси,

n представляет собой число 1 или 2,

X^- представляет собой бромид, хлорид или формиат и

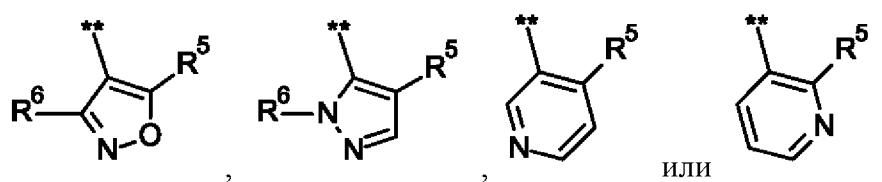
A представляет собой положительно заряженный азагетероароматический фрагмент формулы



где

$*$ означает место присоединения,

D представляет собой гетероароматический фрагмент формулы



где

$**$ означает место присоединения и

L представляет собой CH_2

а также их сольваты, соли и сольваты солей.

Особенно предпочтительными согласно настоящему изобретению являются соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой водород или метиламино,

R^2 представляет собой водород или метил,

R^{3a} , R^{3b} представляет собой водород,

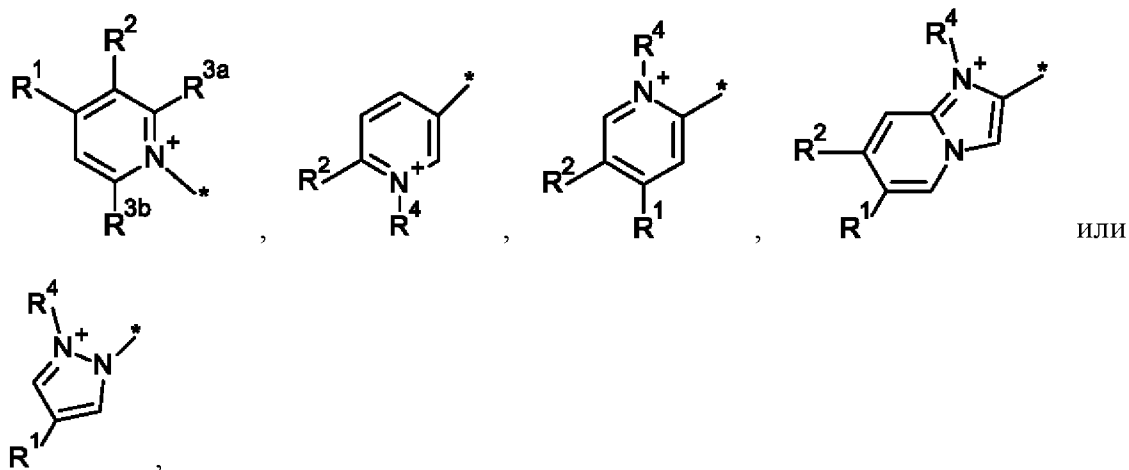
R^4 представляет собой метил,

R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой метил, метокси или водород,

n представляет собой число 1 или 2,

X^- представляет собой бромид, хлорид или формиат, и

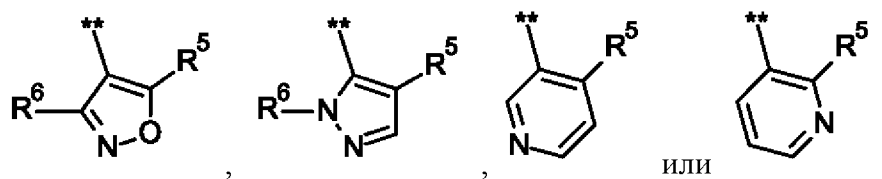
A представляет собой положительно заряженный азаетероароматический фрагмент формулы



где

* означает место присоединения,

D представляет собой гетероароматический фрагмент формулы



где

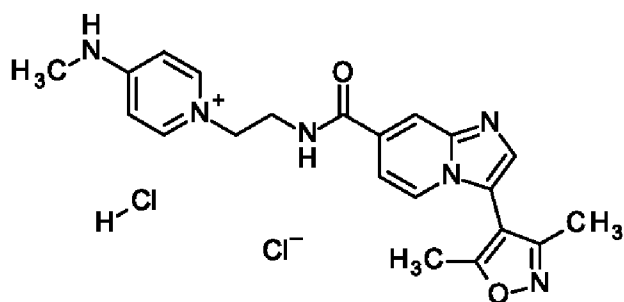
** означает место присоединения, и

L представляет собой CH₂,

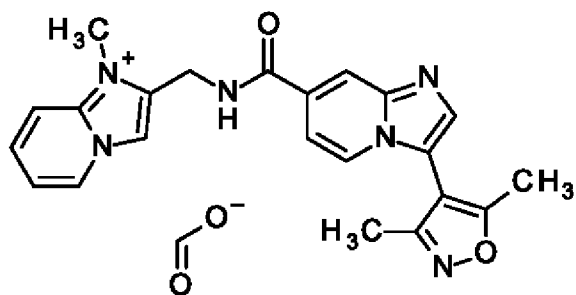
а также их сольваты, соли и сольваты солей.

Предпочтительными согласно настоящему изобретению также являются соединения формулы (I), выбранные из группы, состоящей из

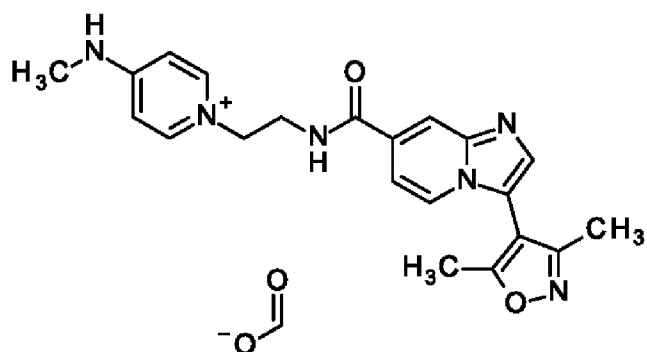
1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния хлорид гидрохлорида



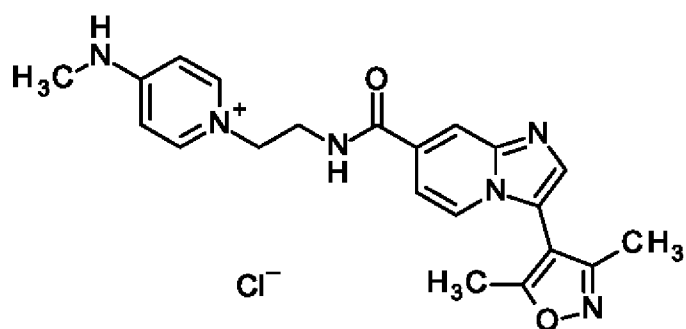
2-[({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)метил]-1-метиylimидазо[1,2-а]пиридин-1-ия формиата



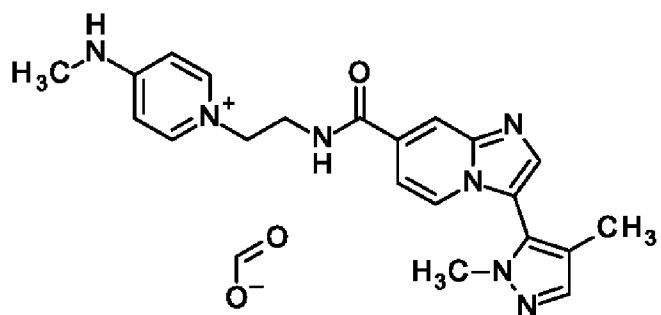
1-[2-((3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)карбонил)амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния формиата



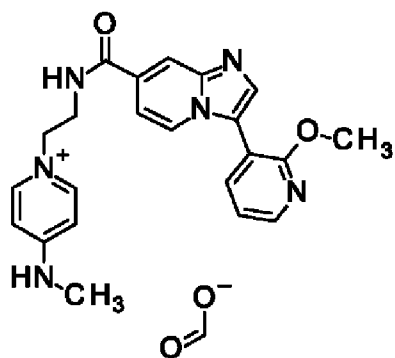
1-[2-((3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)карбонил)амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния хлорида



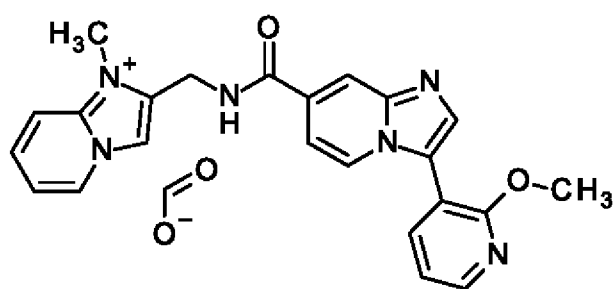
1-[2-((3-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)карбонил)амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния формиата



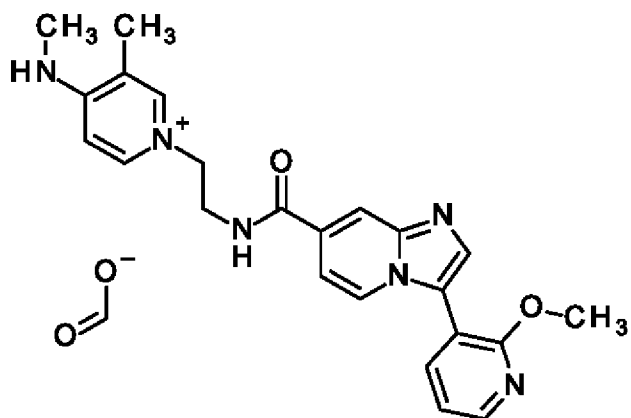
1-[2-({[3-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния формиата



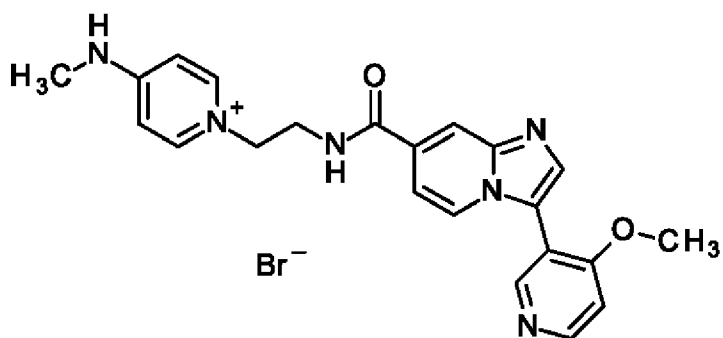
2-({[3-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)метил]-1-метилимидазо[1,2-а]пиридин-1-ия формиата



1-[2-({[3-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-3-метил-4-(метиламино)пиридиния формиата



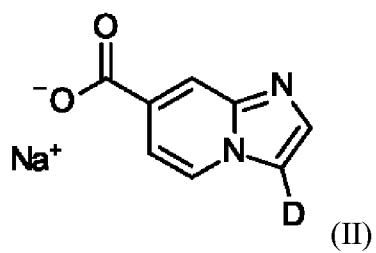
1-[2-({[3-(4-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния бромид



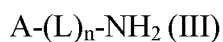
а также их сольватов, солей и сольватов солей.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения соединений формулы (I) согласно настоящему изобретению, отличающийся тем, что

соединение формулы (II) или его соответствующую карбоновую кислоту



где D имеет значения, указанные выше, в инертном растворителе, с конденсирующим средством, таким как, например, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид, в присутствии основания, такого как, например, 4-диметиламинопиридин, подвергают реакции с соединением формулы (III)



в которой A, L и n имеют указанные выше значения.

Инертные растворители для стадии способа (II) + (III)→(I) представляют собой, например, галогенуглеводороды, такие как дихлорметан, трихлорэтилен, хлороформ или хлорбензол, простые эфиры, такие, как диэтиловый простой эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметиловый простой эфир гликоля или диметиловый простой эфир диэтиленгликоля, углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или нефтяные фракции, или другие растворители, таких как ацетонитрил, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, диметилсульфоксид, *N,N'*-диметилпропиленмочивина (DMPU), *N*-метилпирролидон (NMP) или пиридин. Также можно использовать смеси упомянутых растворителей. Предпочтительным является дихлорметан, тетрагидрофуран или пиридин. Особенно предпочтительным является дихлорметан.

В качестве конденсирующего средства для образования амида на стадии способа (II) + (III) → (I) применяют, например, карбодиимиды, такие как *N,N'*-диэтил-, *N,N'*-дипропил-, *N,N'*-диизопропил-, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид (DCC) или *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид-гидрохлорид (EDC), производные фосгена, такие как *N,N'*-карбонилдиимидазол (CDI), 1,2-оксазолиевые соединения, такие как 2-этил-5-фенил-1,2-оксазолия-3-сульфат или 2-*трет*-бутил-5-метил-изоксазолия-перхлорат, ациламинсоединения, такие как 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохиолин, или изобутилхлорформиат, гидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР), 1-хлор-*N,N*,2-триметилпроп1-ен-1-амин, сложный диэтиловый эфир цианофосфоновой кислоты, бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)-фосфорилхлорид, бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония-гексафторфосфат, бензотриазол-1-илокси-

трис(пирролидино)фосфония-гексафторфосфат (PyBOP), *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония-тетрафторборат (TBTU), *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония-гексафторфосфат (HBTU), 2-(2-оксо-1-(2*H*)-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилурония-тетрафторборат (TPTU), *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония-гексафторфосфат (HATU) или *O*-(1*H*-6-хлорбензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония-тетрафторборат (TCTU), при необходимости в комбинации с другим вспомогательным веществом, таким как 1-гидроксibenзотриазол (HOBT) или *N*-гидроксисукцинимид (HOSu). Предпочтительно применяют EDC, HATU, DCC и T3P. Особенно предпочтительно применяют EDC.

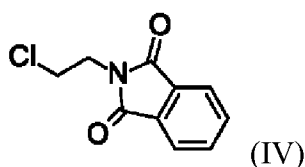
В качестве оснований для образования амида на стадии способа (II) + (III) → (I) применяют, например, карбонаты щелочных металлов, например, карбонат или гидрокарбонат натрия или калия, или органические основания, такие как триалкиламин, например, триэтиламин (TEA), *N*-метилморфолин, *N*-метилпиперидин или *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA) или 4-(диметиламино)пиридин (DMAP). Предпочтительно применяют DMAP, TEA и DIPEA. Особенно предпочтительно применяют DMAP.

Конденсации (II) + (III) → (I) обычно проводят в интервале температур от -20 °C до + 100 °C, предпочтительно от 0 °C до + 60 °C. Реакцию можно проводить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, от 0,5 до 5 бар). Обычно работают при комнатной температуре и нормальном давлении.

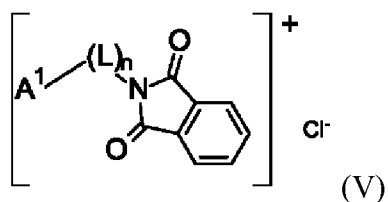
В качестве альтернативы, карбоксилат формулы (II) также может быть сначала превращен в соответствующий хлорид карбоновой кислоты, а затем он может быть превращен непосредственно или в ходе отдельной реакции с соединением формулы (III) в соединения согласно настоящему изобретению. Образование хлорида карбоновой кислоты из карбоновой кислоты происходит согласно способам, известным специалисту в данной области техники; например, посредством обработки соединения формулы (II) или его соответствующей свободной карбоновой кислоты тионилхлоридом, сульфурилхлоридом или оксалилхлоридом в присутствии подходящего основания, например, в

присутствии пиридина, а также необязательно при добавлении диметилформамида, необязательно в подходящем растворителе.

При конденсации (II) + (III) $\rightarrow$ (I) тип очистки определяет какой противоион X^- будет присутствовать в соединениях согласно настоящему изобретению. Если, например, неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ, где в качестве элюента используется вода, содержащая муравьиную кислоту, в результате образуется формиат. Если, с другой стороны, неочищенный продукт очищают, например, с помощью колоночной хроматографии на функционализированном амином силикагеле (фирма Biotage, SNAP NH-Cartridge), получают хлориды или бромиды, в зависимости от пути синтеза. Если алкилирование A^1 защищенным фталимидом хлорэтиламином (IV)



до структурного звена (V)



проводят в соответствии с уравнением реакции



и последующим удалением защитной группы с помощью соляной кислоты (см. также схему 1), то получают хлориды.

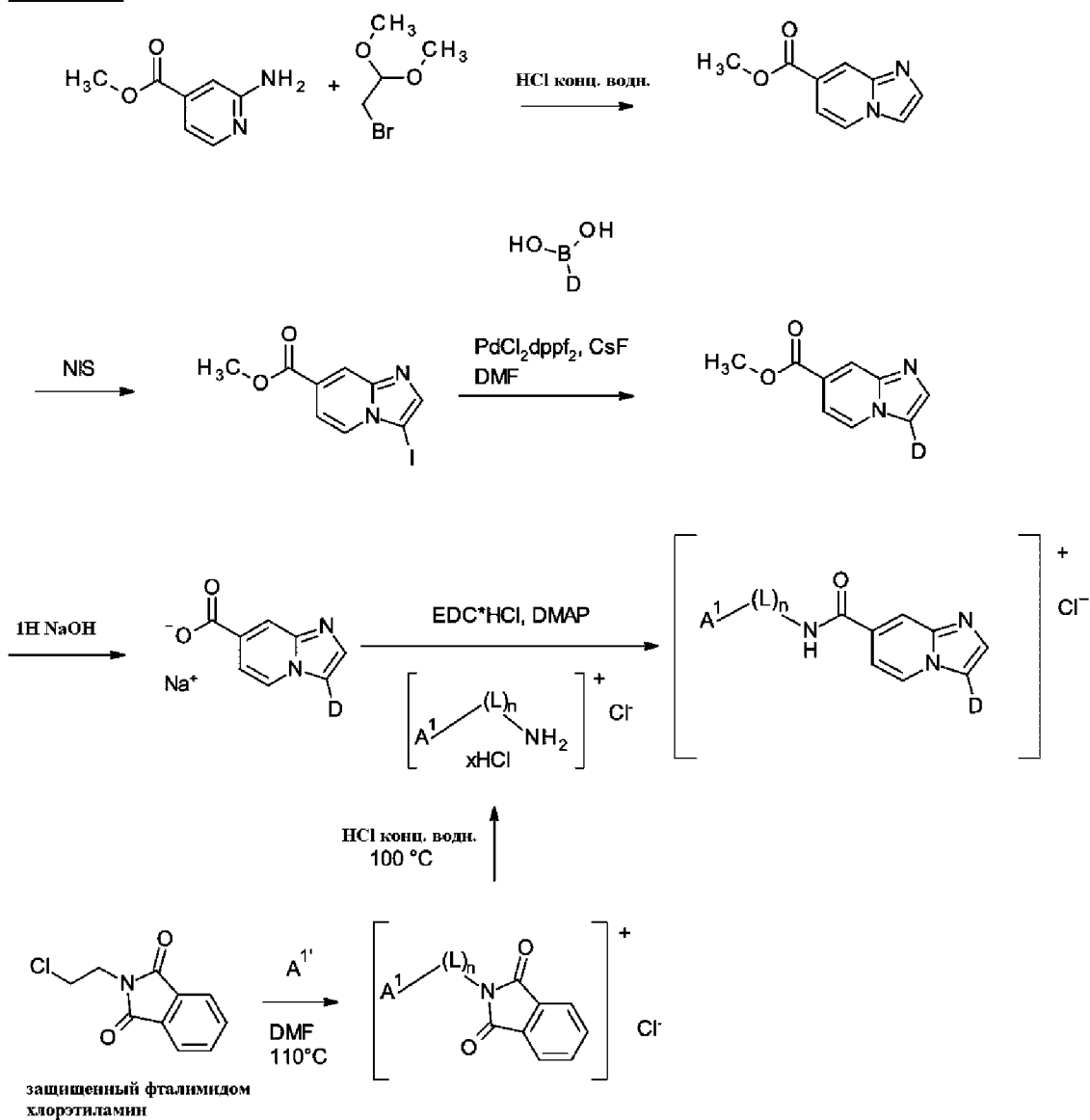
Если алкилирование проводят с помощью соответствующего бромида и удаление

защитной группы проводят с помощью бромистого водорода, то получают бромиды. Другие физиологически приемлемые противоионы могут быть получены из формиатов, хлоридов или бромидов с помощью ионообменников.

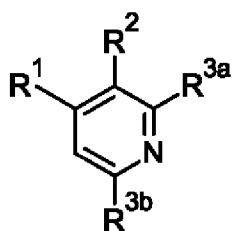
Используемые соединения являются коммерчески доступными, известны из литературы или могут быть получены аналогично способам, известным из литературы.

Общий способ поясняется, например, посредством следующей схемы (схема 1):

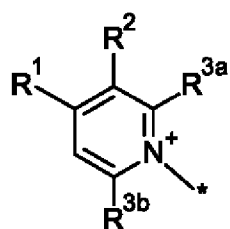
Схема 1:



где $A^{1'}$ представляет собой



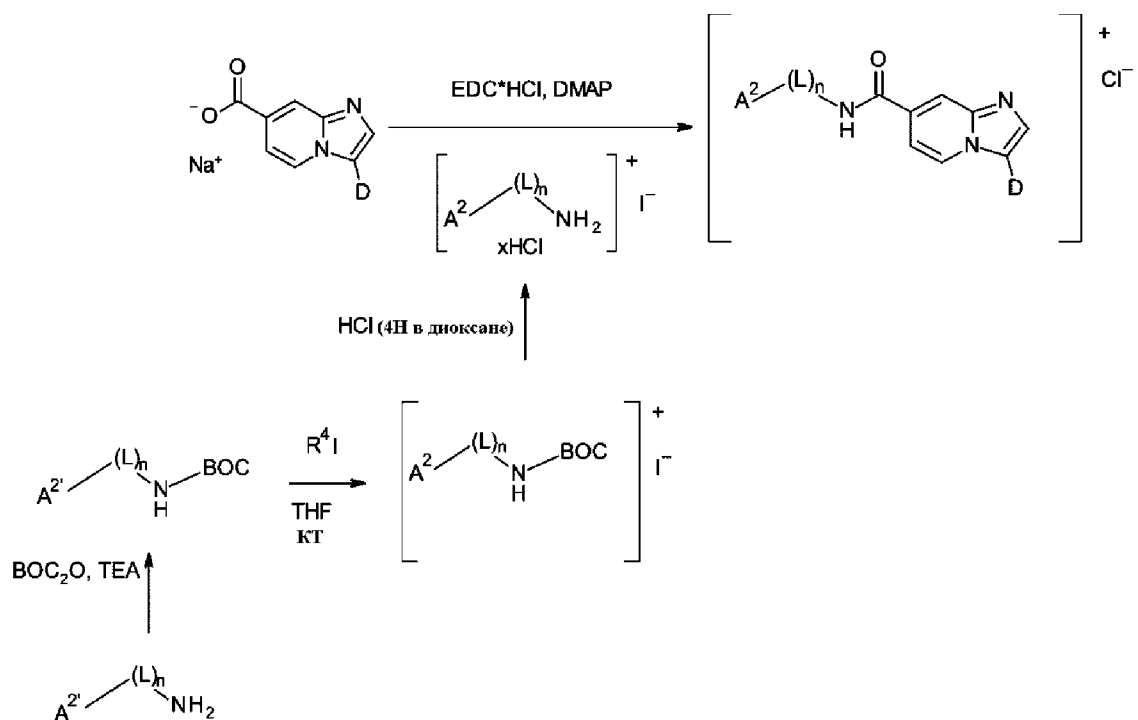
и A^1 представляет собой



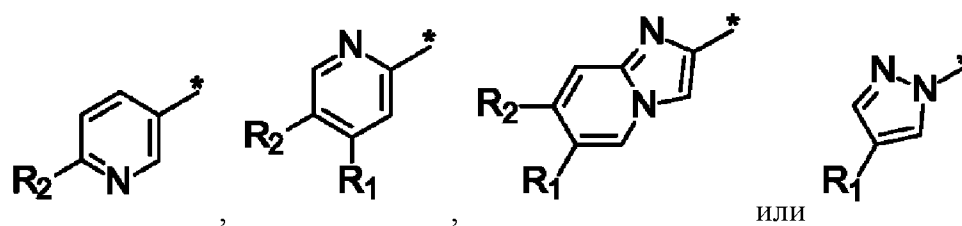
и *, L, n, D, R^1 , R^2 , R^{3a} и R^{3b} имеют указанные выше значения.

Другой общий способ проиллюстрирован в качестве примера на следующей схеме (схема 2):

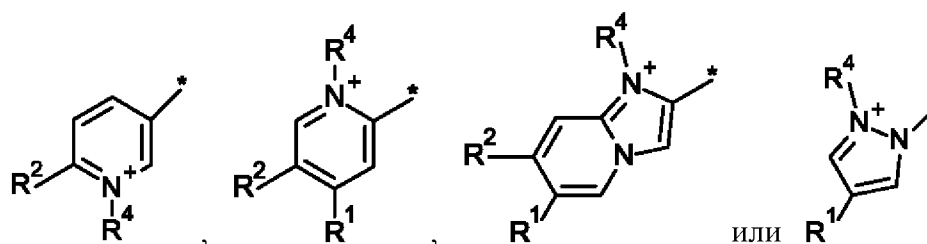
Схема 2:



где A^1 представляет собой



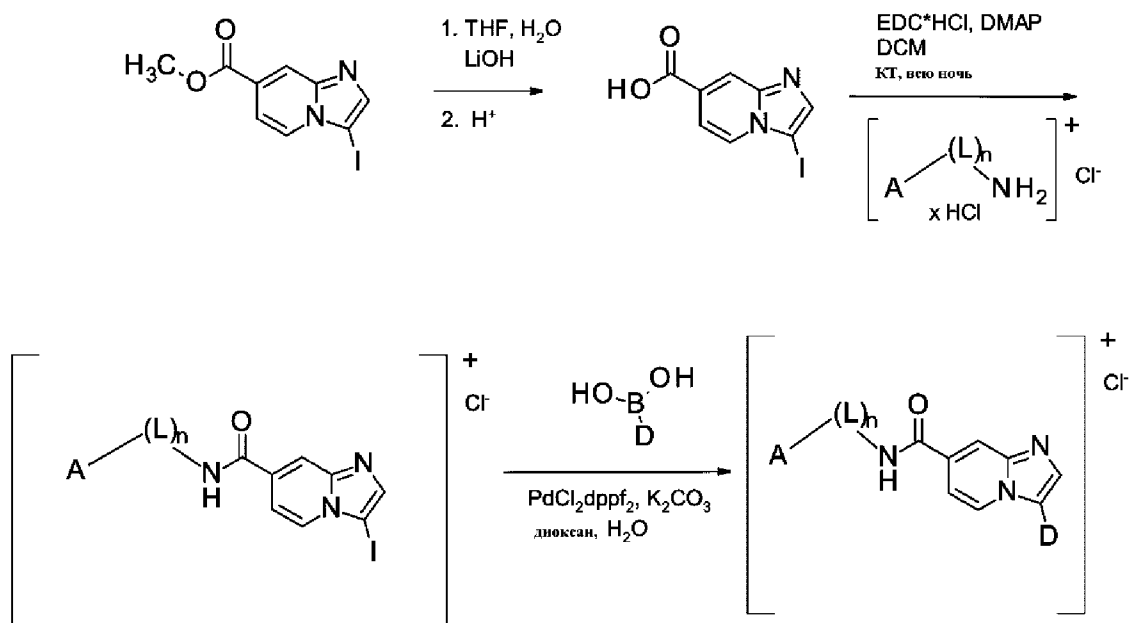
A^2 представляет собой



и *, L, n, D, R^1 , R^2 и R^4 имеют указанные выше значения.

Альтернативный способ получения показан на схеме 3:

Схема 3:



где A, L, n, и D имеют указанные выше значения. Соединение $[A(L)_nNH_2xHCl]^+Cl^-$ получали, как описано выше.

Подробные описания также можно найти в экспериментальной части в разделе о получении исходных соединений и промежуточных соединений.

Соединения согласно настоящему изобретению обладают ценным фармакологическими свойствами и могут применяться для лечения и/или профилактики заболеваний у людей и животных.

Соединения согласно настоящему изобретению являются сильнодействующими, химически стабильными антагонистами рецептора ADRA2B и поэтому являются подходящими для лечения и/или профилактики заболеваний и патологических процессов, особенно сердечно-сосудистых, нефрологических, неврологических заболеваний и заболеваний центральной нервной системы.

В контексте настоящего изобретения под заболеваниями сердечно-сосудистой системы или соответственно сердечно-сосудистыми заболеваниями следует понимать, например, следующие заболевания: острую и хроническую сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, коронарное заболевание сердца, стабильную и нестабильную стенокардию, миокардиальную ишемию, инфаркт миокарда, коронарную микрососудистую дисфункцию, микрососудистую обструкцию, феномен нарушения микроциркуляции обструктивного генеза, инфаркт, атеросклероз, гипертрофию сердца, фиброз сердца, предсердную и желудочковую аритмию, транзиторные и ишемические атаки, мозговой инсульт, ишемический и геморрагический инсульт, преэклампсию, воспалительные сердечно-сосудистые заболевания, заболевания периферических и коронарных сосудов, нарушения периферического кровообращения, окклюзионную болезнь периферических артерий, первичный и вторичный синдром Рейно, нарушения микроциркуляции, артериальную легочную гипертензию, спазмы коронарных артерий и периферических артерий, тромбоз, тромбоэмболические расстройства, образование отека, как например, отека легких, отека головного мозга, почечного отека или отека, связанного с сердечной недостаточностью, а также рестенозы как после тромболитических терапий, чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА), транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), трансплантации сердца и процедуры биопсии, а также микро- и макрососудистые повреждения

(васкулит), реперфузионные повреждения, артериальный и венозный тромбоз, микроальбуминурию, слабость сердечной мышцы, эндотелиальную дисфункцию, заболевания периферических и кардиальных сосудов.

В контексте настоящего изобретения термин «сердечная недостаточность» также включает более специфические или связанные формы заболевания, такие как острая декомпенсированная сердечная недостаточность, правосторонняя сердечная недостаточность, левосторонняя сердечная недостаточность, общая сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, врождённый порок сердца, порок клапанов сердца, сердечная недостаточность при пороках клапанов сердца, стеноз митрального клапана, недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность клапана аорты, трикуспидальный стеноз, трикуспидальная недостаточность, легочный стеноз, недостаточность клапана легочной артерии, комбинированные недостаточности сердечного клапана, воспаление сердечной мышцы (миокардит), хронический миокардит, острый миокардит, вирусный миокардит, диабетическая сердечная недостаточность, алкогольная кардиомиопатия, сердечный тизис, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), диастолическая сердечная недостаточность, а также сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF систолическая сердечная недостаточность).

В контексте настоящего изобретения термин предсердная и желудочковая аритмия также включает более специфические или связанные формы заболевания, такие как: мерцательная аритмия, пароксизмальное мерцание предсердий, интермиттирующее мерцание предсердия, перманентное мерцание предсердий, мерцание предсердий, дыхательная аритмия, синусовая тахикардия, пассивная гетеротопия, активная гетеротопия, повреждение сердечного сокращения при замене, экстрасистолия, нарушение проводимости, синдром слабости синусового узла, гиперчувствительность каротидного синуса, тахикардия, реципрокная тахикардия АВ-узла, атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, синдром преждевременного возбуждения желудочков (Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта), тахикардия тракта Махайма, скрытый

дополнительный проводящий путь, постоянная реципрокная тахикардия, очаговая предсердная тахикардия, узловая эктопическая тахикардия, предсердная реципрокная тахикардия, желудочковая тахикардия, трепетание желудочков сердца, мерцание желудочков, смерть от внезапной остановки сердца.

В контексте настоящего изобретения термин коронарное заболевание сердце также включает более специфические или связанные формы заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, NSTEMI (инфаркт миокарда без элевации ST), STEMI (инфаркт миокарда с элевацией ST), ишемическое повреждение сердечной мышцы, сердечная аритмия и инфаркт миокарда.

В контексте настоящего изобретения под заболеваниями центральной нервной системы и неврологической системы или заболеваниями центральной нервной системы и неврологическими заболеваниями понимаются, например, следующие заболевания: транзиторные и ишемические атаки, инсульт, ишемический и геморрагический инсульт, депрессия, тревожные расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство, полиневропатия, диабетическая полиневропатия, связанная со стрессом гипертония.

Соединения согласно настоящему изобретению также являются подходящими для профилактики и/или лечения поликистозной болезни почек (PKD) и синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH).

Соединения согласно настоящему изобретению также являются подходящими для лечения и/или профилактики заболевания почек, в частности острой и хронической почечной недостаточности, а также острого и хронического нарушения функции почек.

В контексте настоящего изобретения термины острая почечная недостаточность, острое проявление почечной недостаточности, нарушение функции почек и/или почечная недостаточность с необходимостью диализа или без нее, охватывают также лежащие в основе или связанные с ними заболевания почек, такие как

почечная гипоперфузия, интрадиализная гипотония, недостаточный объем (например, обезвоживание, кровопотеря), шок, острый гломерулонефрит, гемолитикоуремический синдром (HUS), сосудистая катастрофа (артериальный или венозный тромбоз или эмболия), холестериновая эмболия, острое присутствие белка Бенс-Джонса при плазмоцитоме, острые суправезикальные или подпузырные нарушения оттока, иммунологические заболевания почек, такие как отторжение почечного трансплантата, вызванное иммунным комплексом заболевание почек, трубчатая дилатация, гиперфосфатемия и/или острые заболевания почек, которые могут быть охарактеризованы необходимостью диализа, а также, при частичной резекции почек, обезвоживание в ходе форсированного диуреза, неконтролируемое повышение артериального давления при злокачественной гипертонии, обструкция и инфекция мочевых путей и амилоидоз, а также системные заболевания с нарушением клубочковой фильтрации, такие как ревматологические иммунологические системные заболевания, как например, красная волчанка, тромбоз почечной артерии, тромбоз почечной вены, анальгетическая нефропатия и почечный тубулярный ацидоз, а также вызванная рентгеноконтрастными средствами и лекарственными средствами острая интерстициальная болезнь почек.

В контексте настоящего изобретения термины хроническая почечная недостаточность, хроническое проявление почечной недостаточности, нарушение функции почек и/или почечная недостаточность с необходимостью диализа или без нее, охватывают также лежащие в основе или связанные с ними заболевания почек, такие как почечная гипоперфузия, интрадиализная гипотония, обструктивная уропатия, гломерулопатия, гломерулярная и тубулярная протеинурия, почечный отёк, гематурия, первичный, вторичный, а также хронический гломерулонефрит, мембранозный гломерулонефрит и мембранозный гломерулонефрит, семейный гломерулонефрит с глухотой, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальное заболевание, нефропатические заболевания, такие как первичная и врожденная болезнь почек, воспаление почек, иммунологические заболевания почек, такие как отторжение почечного трансплантата, вызванное иммунным комплексом заболевание почек, диабетическая и недиабетическая нефропатия, пиелонефрит, кисты почек, нефросклероз, гипертензивный нефросклероз и нефротический синдром, которые диагностически могут

характеризоваться, например, аномально сниженной секрецией креатинина и/или воды, аномально повышенным уровнем в крови мочевины, азота, калия и/или креатинина, измененной активностью почечных ферментов, таких как, например, глутамилсинтетаза, измененной молярностью или количеством мочи, повышенной микроальбуминурией, макроальбуминурией, поражениями гломерул и артериол, трубчатой дилатацией, гиперфосфатемией и/или необходимостью диализа, а также при почечно-клеточном раке, после частичной резекции почки, обезвоживание в ходе форсированного диуреза, неконтролируемое повышение артериального давления при злокачественной гипертонии, обструкция и инфекция мочевых путей и амилоидоз, а также системные заболевания с нарушением клубочковой фильтрации, такие как ревматологические иммунологические системные заболевания, как например, красная волчанка, стеноз почечной артерии, тромбоз почечной артерии, анальгетическая нефропатия и почечный тубулярный ацидоз. Кроме того, вызванная рентгеноконтрастными средствами и лекарственными средствами хроническая интерстициальная болезнь почек, метаболический синдром и дислипидемия. Настоящее изобретение охватывает также применение соединений согласно настоящему изобретению для лечения и/или профилактики последствий почечной недостаточности, таких как, например, отек легких, сердечная недостаточность, уремия, анемия, электролитные нарушения (например, гиперкалиемия, гипонатриемия) и нарушения костного и углеводного обмена.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению также являются подходящими для лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертонии (PAH) и других форм легочной гипертонии (PH), хронического обструктивного заболевания легких (COPD), острого респираторного синдрома (ARDS), острого повреждения легких (ALI), дефицита альфа-1-антитрипсина (AATD), фиброза легких, эмфиземы легких (например, вызванной табачным дымом эмфиземы легких), кистозного фиброза (CF), острого коронарного синдрома (ACS), воспаления сердечной мышцы (миокардита) и других аутоиммунных заболеваний сердца (перикардит, эндокардит, вальвулит, аортит, кардиомиопатии), кардиогенного шока, аневризмы, сепсиса (SIRS), полиорганной недостаточности (MODS, MOF), воспалительных заболеваний почек, хронического воспаления кишечника (IBD, болезнь Крона, UC), панкреатита,

перитонита, ревматоидных заболеваний, воспалительных заболеваний кожи, а также воспалительных заболеваний глаз.

Соединения согласно настоящему изобретению, кроме того, могут применяться для лечения и/или профилактики астматических заболеваний различной степени тяжести с переменным или стойким течением (рефракционная астма, бронхиальная астма, аллергическая астма, интринсивная астма, экстринсивная астма, вызванная лекарственным средством или пылью астма), различных форм бронхита (хронический бронхит, инфекционный бронхит, эозинофильный бронхит), облитерирующего бронхиолита, бронхоэктазии, пневмонии, идиопатической интерстициальной пневмонии, экзогенного аллергического альвеолита и сопутствующих заболеваний, кашля и простудных заболеваний (хронический воспалительный кашель, ятрогенный кашель), воспалений слизистой оболочки носа (в том числе медикаментозный ринит, вазомоторный ринит и сезонный аллергический ринит, например, сенной насморк) и полипов.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению являются подходящими для лечения и/или профилактики фиброзных заболеваний внутренних органов, таких как, например, легкого, сердца, почки, костного мозга и особенно печени, а также дерматологического фиброза и фиброзных заболеваний глаз. В контексте настоящего изобретения термин «фиброзные заболевания» включает, в частности, следующие термины: фиброз печени, цирроз печени, фиброз легких, эндомикардиальный фиброз, кардиомиопатия, нефропатия, гломерулонефрит, интерстициальный фиброз почки, фиброзное повреждение в результате диабета, фиброз костного мозга и подобные фиброзные заболевания, склеродермия, Morphaea, клеонид, гипертрофированное рубцевание (даже после хирургического вмешательства), невусы, диабетическая ретинопатия и пролиферативная витреоретинопатия.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению также могут применяться для лечения и/или профилактики дислипидемий (гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, повышенные концентрации триглицеридов в плазме крови после приема пищи, гипоальфапопротеинемия,

комбинированная гиперлипидемия), метаболических заболеваний (диабет типа 1 и типа 2, метаболический синдром, избыточный вес, ожирение), нефропатия и нейропатия), раковых заболеваний (меланома, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоли костного мозга, лейкемия, липосаркома, карцинома желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, легкого, почек, мочеточника, предстательной железы и половых путей, а также злокачественные опухоли лимфопролиферативной системы, такие как, например, ходжкинская и неходжкинская лимфома), заболеваний желудочно-кишечного тракта и брюшной полости (глоссит, гингивит, периодонтит, воспаление пищевода, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, Болезнь Крона, колит, проктит, анальный зуд, диарея, целиакия, гепатит, хронический гепатит, фиброз печени, цирроз печени, панкреатит и холецистит), заболеваний кожи (аллергические кожные заболевания, псориаз, акне, экзема, нейродерматит, различные формы дерматита, а также кератит, буллезный дерматит, васкулит, целлюлит, панникулит, красная волчанка, эритема, лимфома, рак кожи, синдром Свита, синдром Вебера—Крисчена, рубцевание, образование бородавок, образование волдырей при обморожении), заболеваний костей скелета и суставов, а также скелетных мышц (различные формы артрита, различные формы артропатии, склеродермия, а также других заболеваний с воспалительным или иммунологическим компонентом, таких как, например, паранеопластический синдром, при реакциях отторжения после трансплантации органов и для заживления ран и ангиогенеза, особенно при хронических ранах.

Соединения согласно настоящему изобретению формулы (I), кроме того, являются подходящими для лечения и/или профилактики офтальмологических заболеваний, таких как, например, глаукома, нормотензивная глаукома, глазное давление и их комбинации, возрастная макулодистрофия (AMD), сухая или неэкссудативная AMD, влажная или экссудативная или неоваскулярная AMD, хроническая неоваскуляризация (CNV), отслойка сетчатки, диабетическая ретинопатия, атрофические изменения пигментного эпителия сетчатки (RPE), гипертрофические изменения пигментного эпителия сетчатки (RPE), диабетический макулярный отёк, диабетическая ретинопатия, окклюзия вены сетчатки, хориоидальная окклюзия вены сетчатки, отёк макулярной зоны сетчатки, отек макулы из-за окклюзии вен сетчатки, ангиогенез в передней части

глаза, такой как ангиогенез в роговице, например, после кератита, трансплантации роговицы или кератопластики, ангиогенез в роговице вследствие гипоксии (чрезмерное ношение контактных линз), конъюнктивы в результате крыловидной племы, субретинальный отек и внутриретиальный отек.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению формулы (I) также являются подходящими для лечения и/или профилактики повышенного и высокого внутриглазного давления в результате травматической гифемы, периорбитального отёка, послеоперационной вязкоэластичной фиксации, внутриглазного воспаления, применения кортикостероидов, блокирования зрачков или идиопатических причин, а также повышенного внутриглазного давления после трабекулэктомии и из-за предоперационных средств.

Благодаря их профилю биохимических и фармакологических свойств соединения согласно настоящему изобретению являются особенно подходящими для лечения и/или профилактики острой сердечной недостаточности, правосторонней сердечной недостаточности, левосторонней сердечной недостаточности, общей сердечной недостаточности, диабетической сердечной недостаточности, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFrEF), диастолической сердечной недостаточности, сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF систолическая сердечная недостаточность), коронарного заболевания сердца, стабильной и нестабильной стенокардии, миокардиальной ишемии, острого коронарного синдрома, NSTEMI (инфаркт миокарда без элевации ST), STEMI (инфаркт миокарда с элевацией ST), ишемического повреждения сердечной мышцы, инфаркта миокарда, дисфункции коронарных микрососудов, микрососудистой обструкции, феномена нарушения микроциркуляции обструктивного генеза, транзиторных и ишемических атак, ишемического и геморрагического инсульта, заболеваний периферических и коронарных сосудов, нарушений периферического кровообращения, окклюзии периферических артерий, первичного и вторичного синдрома Рейно, нарушений микроциркуляции, артериальной легочной гипертензии, спазмов коронарных артерий и периферических артерий, рестенозов как после тромболитических терапий, чрескожной транслуминальной ангиопластики (РТА),

транслуминальной коронарной ангиопластики (РТСА), реперфузионных повреждений, эндотелиальной дисфункции, ишемической кардиомиопатии, почечной недостаточности, нефропатий и связанной со стрессом гипертонии.

Вышеупомянутые хорошо охарактеризованные заболевания человека также могут встречаться у других млекопитающих с сопоставимой этиологией, и их также можно лечить соединениями согласно настоящему изобретению.

Еще одним объектом настоящего изобретения являются соединения согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения и/или профилактики острой сердечной недостаточности, коронарного заболевания сердца, инфаркта миокарда, микрососудистой дисфункции, заболевания периферических артерий, почечной недостаточности и нефропатии.

Лечение или профилактика болезни, заболевания, поражения, травмы или нарушения здоровья могут иметь место частично или полностью.

Еще одним объектом настоящего изобретения является, таким образом, применений соединений согласно настоящему изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности упомянутых выше заболеваний.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средство для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности упомянутых выше заболеваний.

Еще одним объектом настоящего изобретения является лекарственное средство, содержащее по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению, для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности упомянутых выше заболеваний.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединений согласно настоящему изобретению в способе лечения и/или профилактики

заболеваний, в частности упомянутых выше заболеваний.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или профилактики заболеваний, в частности упомянутых выше заболеваний, с применением эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению.

Соединения согласно настоящему изобретению могут использоваться отдельно или при необходимости в комбинации с одним или более другими фармакологически активными веществами, при условии, что эта комбинация не приводит к нежелательным и неприемлемым побочным эффектам. Следовательно, настоящее изобретение, кроме того, относится к лекарственным средствам, содержащим по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению и одно или более других активных соединений, в частности, для лечения и/или профилактики вышеупомянутых заболеваний. Примерами подходящих комбинированных активных веществ, которые подходят для этой цели, являются:

- антигипертензивные средства, например и предпочтительно из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АII, ингибиторов ACE, ингибиторов NEP, ингибиторов вазопептидазы и их комбинаций, например сакубитрил/валсартан, кроме того, никорандил, антагонисты эндотелина, антагонисты тромбксана A2, ингибиторы ренина, блокаторы альфа-рецепторов, блокаторы бета-рецепторов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы Rho-киназы, диуретики, а также другие вазоактивные агенты, такие как, например, аденозин и агонисты аденозинового рецептора.
- противоаритмические средства, например и предпочтительно блокаторы натриевых каналов, блокаторы бета-рецепторов, блокаторы калиевых каналов, антагонисты кальция, блокаторы I_f-каналов, дигиталис, парасимпатолитики (ваголитики), симпатомиметики и другие противоаритмические средства, такие как, например, аденозин, агонисты

аденозиновых рецепторов и вернакалант;

- положительные инотропные средства, например, сердечные гликозиды (дигоксин), бета-адренергические и допаминергические агонисты, такие как изопреналин, адреналин, норадреналин, дофамин или добутамин и серелаксин;
- Антагонисты рецепторов вазопрессина, такие как и предпочтительно кониваптан, толваптан, ликсиваптан, мозаваптан, сатаваптан, SR-121463, RWJ 676070 или BAY 86-8050, а также соединения, описанные в WO 2010/105770, WO2011/104322 и WO 2016/071212;
- Натрийуретические пептиды, такие как, например, и предпочтительно предсердный натрийуретический пептид (ANP), натрийуретический пептид типа В (BNP, несиритид), натрийуретический пептид типа С (CNP) или уродилатин;
- активаторами сердечного миозина, такими как, например и предпочтительно, омекамтив мекарбил (СК-1827452);
- Сенситизаторы кальция, например и предпочтительно левосимендан
- средства, влияющие на функцию митохондрий/продукцию активных форм кислорода, такими как, например, бендавия/элампритид
- вещества, влияющие на энергетический метаболизм сердца, например и предпочтительно этомоксир, дихлорацетат, ранолазин или триметазидин, полные или частичные агонисты рецептора аденозина A1, такими как GS-9667 (ранее известный как CVT-3619), кападенозон и неладенозон;
- Соединения, которые влияют на частоту сердечных сокращений, такие как ивабрадин;

- Соединения, которые ингибируют расщепление циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и / или циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), такие как, например, ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE) 1, 2, 3, 4 и/или 5, в частности ингибиторы PDE 5, такие как силденафил, варденафил и тадалафил, уденафил, десантафил, аванафил, мироденафил, лоденафил или PF-00489791;
- антитромботические средства, например и предпочтительно из группы антитромбоцитарных веществ (ингибиторы агрегации тромбоцитов, антиагреганты), антикоагулянтов или антикоагуляторных активных веществ или профибринолитических веществ;
- бронхолитические средства, например и предпочтительно из группы агонистов бета-адренергического рецептора, в частности альбутерола, изопротеренола, метапротеренола, тербуталина, формотерола или сальметрола, или из группы холиноблокаторов, в частности ипатропия бромид;
- противовоспалительные средства, например и предпочтительно из группы глюкокортикоидов, таких как, в частности, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, беклометазон, бетаметазон, флунизолид, будесонид или флутиказон, нестероидных противовоспалительных средств (NSAID), таких как, в частности, ацетилсалициловая кислота (аспирин), ибупрофен и напроксен, производная 5-аминосалициловой кислоты, антагонистов лейкотриена, ингибиторов TNF-альфа и антагонистов хемокинового рецептора, таких как CCR1, 2 и/или 5 ингибиторы;
- средства, изменяющие метаболизм жиров, например и предпочтительно из группы агонистов тироидного рецептора, ингибиторов синтеза холестерина, например и предпочтительно ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы или синтеза сквалена, или ингибиторов ACAT, ингибиторов CETP, ингибиторов MTP, PPAR-альфа, PPAR-гамма- и/или PPAR-дельта агонистов, ингибиторов

абсорбции холестерина, ингибиторов липазы, полимерных адсорберов желчных кислот, ингибиторов реабсорбции желчных кислот и антагонистов липопротеина(а).

- активные вещества, которые ингибируют каскады сигнальной трансдукции, например и предпочтительно из группы ингибиторов киназ, особенно из группы ингибиторов тирозинкиназы и/или ингибиторов серин/треонинкиназы;
- Соединения, которые ингибируют расщепление и перестройку внеклеточного матрикса, например и предпочтительно ингибиторы матричных металлопротеаз (ММР), в частности ингибиторы химазы, стромелизина, коллагеназы, желатиназы и агреканы (здесь, в частности, ММР-1, ММР-3, ММР-8, ММР-9, ММР-10, ММР-11 и ММР-13), а также металлоэластазы (ММР-12) и нейтрофил-эластазы (HNE), такие как сивелестат или DX-890;
- Соединения, которые блокируют связывание серотонина с его рецептором, например и предпочтительно антагонисты рецептора 5-HT_{2b};
- органические нитраты и доноры NO, такие как, например, нитропруссид натрия, нитроглицерин, изосорбид моонитрат, изосорбид динитрат, молсидомин или SIN-1, а также ингаляционный NO;
- NO-независимые, но гем-зависимые стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, такие как, в частности, соединения, описанные в WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO2014/068099 и 2014/131760;
- NO- и гем-независимые активаторы растворимой гуанилатциклазы, как в частности описанные в WO 01/19355, WO 01/19780, WO2012/139888 и 2014/012934;

- Соединения, которые усиливают синтез цГМФ, такие как, например, модуляторы sGC, например и предпочтительно риоцигуат, цинацигуат или верицигуат;
- аналоги простациклина, например и предпочтительно илопрост, берапрост, трепростинил или эпопростенол;
- Соединения, которые ингибируют растворимую эпоксидгидролазу (sEH), такие как, например, *N,N'*-дициклогексилмочевина, 12-(3-адамантан-1-ил-уреидо)-додекановая кислота или 1-адамантан-1-ил-3-{5-[2-(2-этоксипрокси)этокси]пентил}мочевина;
- активные вещества, которые изменяют метаболизм глюкозы, такие как, например, инсулин, бигуанид, тиазолидиндион, сульфонилмочевина, акарбоза, ингибиторы DPP4, аналоги GLP-1 или ингибитора SGLT-1;
- активные вещества, которые модулируют нейротрансмиттеры, такие как, например, трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин и имипрамин, ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), такие как моклобемид, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, такие как венлафлаксин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как сертралин, или норадреналин-серотонин-селективные антидепрессанты, такие как мirtазепин.
- Снимающие тревожность седативные и гипнотически активные вещества, так называемые транквилизаторы, такие как бензодиазепины короткого или среднего действия.
- Обезболивающие средства, такие как опиаты

Антигипертензивные средства предпочтительно представляют собой соединения из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АП, ингибиторов

АСЕ, антагонистов эндотелина, антагонистов ТХА₂, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов Rho-киназы, а также диуретиков.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с антагонистом кальция, например и предпочтительно нифедипином, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с антагонистом рецепторов ангиотензина АП, например и предпочтительно с лосартаном, кандесартаном, валсартаном, телмисартаном или эмбурсатаном, ирбесартаном, олмесартаном, эпросартаном или азилсартаном или с антагонистом двойного ангиотензина АП/ингибитором NEP, например и предпочтительно с энтресто (LCZ696, валсартан/сакубитрил).

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором АСЕ, например и предпочтительно эналаприлом, каптоприлом, лизиноприлом, рамиприлом, делаприлом, фозиноприлом, хиноприлом, периндоприлом или трандоприлом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с антагонистом ээндотелина, например и предпочтительно с босентаном, дарунсентаном, амбрисентаном, авосентаном, маситентаном, антрасентаном или ситаксентаном.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с антагонистом тромбксана А₂, например и предпочтительно с сератродастом или

КР-496.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором ренина, например и предпочтительно с алискиреном, SPP-600 или SPP-800.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с блокатором альфа-1-рецептора, например и предпочтительно с празозином

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с блокатором бета-1-рецептора, например и предпочтительно с пропранололом, атенололом, тимололом, пиндололом, альпренололом, окспренололом, пенбутололом, бупранололом, метипранололом, надололом, мепиндололом, каразололом, соталолом, метопрололом, бетаксололом, целипрололом, бисопрололом, картеололом, эсмололом, лабеталолом, карведилолом, адапрололом, ландиололом, небивололом, эпаноололом или буциндололом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с антагонистом минералокортикоидных рецепторов, например и предпочтительно с спиронолактоном, эплереноном или финереноном.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором Rho-киназы, например и предпочтительно с фасудилом, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A или BA-1049.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с

диуретическим средством, например и предпочтительно с фуросемидом, торасемидом, буметанидом и пиретанидом, с калийсберегающими диуретиками, такими как, например, амилорид и триамтерен, а также тиазидными диуретиками, такими как, например, гидрохлоротиазид, хлороталидон, ксипамид и индапамид.

Под антитромботическими средствами предпочтительно понимают соединения из группы антиагрегантов, антиоксидантов или профибринолитических веществ.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с антитромбоцитарными веществами (ингибиторы агрегации тромбоцитов, антиагреганты), например и предпочтительно с аспирином, клопидогрелем, прасугрелем, тиклопидином, тикагрелором, кангрелором, элиногрелем, тирофибаном, PAR-1-антагонистами, как например, ворапаксар, PAR-4 антагонистами, EP3-антагонистам, как например DG041, или ингибиторами аденозинового транспортера, такими как дипуридамол.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с антагонистом GPIIb/IIIa, например и предпочтительно с тирофибаном или абциксимабом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором тромбина, например и предпочтительно дабигатраном, ксимелатраном, мелагатраном, бивалирудином или клексаном.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором фактора Ха, например и предпочтительно ривароксабаном, аписабаном, эдоксабаном (DU-176b), дарексабаном, бетриксабаном, отамиксабаном, летаксабаном, фидексабаном, разаксабаном, фондапаринуксом, идрапаринуксом, а также ингибиторами тромбина, например и предпочтительно с

дабигатраном, двойным ингибитором тромбина/фактора Ха, например и предпочтительно с таногитраном, или ингибитором фактора XIa.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с гепарином или с производным низкомолекулярного гепарина (LMW), как например тинзапарином, цертопарином, парнапарином, надропарином, ардепарином, эноксапарином, ревипарином, дальтепарином, данапароидом, семулопарином (AVE 5026), адомипарином (M118) и EP-42675/ORG42675.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с антагонистом витамина К, например и предпочтительно с кумарином, как например макумаром или фенпрокумоном.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с профибринолитическими соединениями, например и предпочтительно стрептокиназой, урокиназой или активатором плазминогена.

Средства, изменяющие метаболизм жиров, предпочтительно следует понимать как соединения из группы ингибиторов CETP, агонистов тироидного рецептора, ингибиторов синтеза холестерина, таких как ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы или синтеза сквалена, или ингибиторов ACAT, ингибиторов MTP, PPAR-альфа, PPAR-гамма-и/или PPAR-дельта агонистов, ингибиторов абсорбции холестерина, полимерных адсорберов желчных кислот, ингибиторов реабсорбции желчных кислот, ингибиторов липазы и антагонистов липопротеина(a).

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором CETP, например и предпочтительно с торцетрапибом (CP-529 414), анацетрапибом, JTT-705 или CETP-вакциной (Avant).

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с агонистом тиреоидного рецептора, например и предпочтительно с D-тироксином, 3,5,3'-трийодтиронином (Т3), CGS 23425 или акситиромом (CGS 26214).

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором ГМГ-КоА редуктазы из класса статинов, например и предпочтительно с ловастатином, симвастатином, правастатином, флувастатином, аторвастатином, розувастатином или питавастатином.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором синтеза сквалена, например и предпочтительно с BMS-188494 или TAK-475.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором АСАТ, например и предпочтительно с авасимибом, мелинамидом, пакtimiбом, эфлюцимибом или SMP-797.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором МТР, например и предпочтительно с имплитапидом, BMS-201038, R-103757 или JTT-130.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с PPAR-гамма агонистом, например и предпочтительно с пиоглитазоном или розиглитазоном.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с PPAR-

дельта агонистом, например и предпочтительно GW 501516 или BAY 68-5042.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором абсорбции холестерина, например и предпочтительно с эзетимибом, тикезидом или памакезидом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором липазы, например и предпочтительно с орлистатом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с полимерным адсорбером желчной кислоты, например и предпочтительно с холестирамином, колестиполом, колезолвамом, холестагелем или колестимидом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором реабсорбции желчной кислоты, например и предпочтительно с ингибиторами ASBT (=IBAT), такими как AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 или SC-635.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с антагонистом липопротеина(а)-, например и предпочтительно кальцием гемкабена (CI-1027) или никотиновой кислотой.

Под активными веществами, которые ингибируют каскады сигнальной трансдукции, предпочтительно подразумевают соединения из группы ингибиторов тирозинкиназы и/или ингибиторов серин/треонинкиназы.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с

ингибитором киназы, например и предпочтительно с бортезомибом, канертинибом, эрлотинибом, гефитинибом, иматинибом, лапатинибом, лестауртинибом, лонафарнибом, нинтеданибом, дасатинибом, нилотинибом, бозутинибом, акситинибом, телатинибом, иматинибом, бриванибом, пазопанибом, пегаптинибом, пелитинибом, семаксанибом, сорафенибом, регорафенибом, сунитинибом, тандутинибом, типифарнибом, ваталанибом, фасудилом, лонидамином, лефлуномидом, BMS-3354825 или Y-27632.

Под активными веществами, которые изменяют метаболизм глюкозы, предпочтительно подразумевают соединения из группы инсулина, сульфонилмочевины, акарбозы, ингибиторов DPP4, аналогов GLP-1 или ингибитора SGLT-1.

Под активными веществами, которые модулируют нейротрансмиттеры, предпочтительно подразумевают соединения из группы трициклических антидепрессантов, ингибиторов моноаминоксидазы (MAO), ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (SNR) и норадреналин-серотонин-селективных антидепрессантов (NaSSa).

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с трициклическим антидепрессантом, например и предпочтительно с амитриптилином или имипрамином.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором моноаминоксидазы (MAO), например и предпочтительно с моколобемидом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI), например и предпочтительно с венлафксином.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, как например, серталин.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с норадреналин-серотонин-селективным антидепрессантом (NaSSa), например и предпочтительно миртазепином.

Под активными ингредиентами, обладающими анальгетическими, анксиолитическими или седативными свойствами, предпочтительно подразумевают соединения из класса опиатов и бензодиазепинов.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с опиатом, например и предпочтительно морфином или сульфентанилом или фентанилом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с бензодиазепином, например и предпочтительно мидазоламом или диазепамом.

Под активными веществами, которые увеличивают синтез цГМФ, такими как, например, модуляторы sGC, предпочтительно понимают соединения, которые стимулируют или активируют растворимую гуанилатциклазу.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с sGC модуляторами, например и предпочтительно риоцигуатом, цинацигуатом или верицигуатом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения

соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с полными или частичными агонистами рецептора аденозина A1, такими как GS-9667 (ранее известный как CVT-3619), кападенозон и неладенозон, или средствами, влияющими на функцию митохондрий/продукцию активных форм кислорода, такими как, например, бендавия / элампритид

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с TGFбета антагонистами, например и предпочтительно пирфенидоном или фрезолимуабом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с TNFальфа антагонистами, например и предпочтительно адалимумабом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с HIF-PH ингибиторами, например и предпочтительно молидустатом или роксадустатом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с антагонистами серетонинового рецептора, например и предпочтительно PRX-08066.

Особенно предпочтительными являются комбинации соединений согласно настоящему изобретению с одним или более другими активными веществами, выбранными из группы, состоящей из группы антиагрегантов, антикоагулянтов, профибринолитических веществ, веществ, влияющих на энергетический метаболизм сердца, а также функцию митохондрий/продукцию активных форм кислорода, антигипертензивных средств, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, средств, изменяющих метаболизм жиров, активных веществ, изменяющих метаболизм глюкозы, и активных веществ

для лечения тревоги и боли, таких как бензодиазепины и опиаты.

Другим объектом настоящего изобретения являются лекарственные средства и фармацевтические композиции, которые содержат, по меньшей мере, одно соединение согласно настоящему изобретению, обычно вместе с одним или более инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, и их применение для вышеуказанных целей.

Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь системную и/или местную активность. С этой целью их можно вводить подходящим образом, например, через пероральный, парентеральный, легочный, назальный, подъязычный, лингвальный, буккальный, ректальный, вагинальный, дермальный, трансдермальный, конъюнктивальный, ушной путь или в виде имплантата или стента.

Для этих путей введения можно вводить соединения согласно настоящему изобретению в подходящих формах введения.

Парентеральное введение может быть осуществлено с предотвращением стадии абсорбции (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутриспинально или эндолумбально) или с включением абсорбции (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Формы введения, которые подходят для парентерального введения, включают, среди прочего, препараты для инъекций и инфузии в виде растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для перорального введения можно получить соединения согласно настоящему изобретению в лекарственных формах, известных в данной области техники, которые доставляют соединения согласно настоящему изобретению быстро и/или модифицированным образом, которые содержат соединения согласно настоящему изобретению в кристаллической и/или аморфной и/или растворенной форме, таких как, например, таблетки (таблетки без покрытия или покрытые оболочкой таблетки, например с энтеросолюбильными покрытиями или покрытиями с

контролируемым высвобождением, которые растворяются с задержкой или нерастворимы), перорально-распадающиеся таблетки или пленки/пластины, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Примерами, подходящими для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляции (в том числе порошковые ингаляторы, небулайзеры), назальные капли, назальные растворы, назальные спреи; таблетки, пленки/пастилки или капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения; суппозитории; глазные капли, глазные мази, глазные ванны, линзы, ушные капли, ушные аэрозоли, ушные порошки, ушные протирки, ушные тампоны; вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, микстуры, требующие взбалтывания), липофильные суспензии, эмульсии, микроэмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молоко, пасты, пены, точно наносимые средства, пылевидные порошки, имплантаты или стенты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть преобразованы в указанные формы применения. Это можно сделать известным способом путем смешивания с фармацевтически подходящими вспомогательными средствами. Эти вспомогательные средства включают

- наполнители и носители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (такой как, например, Di-Cafos®)),
- основания мази (например, вазелин, парафины, триглицериды, воски, шерстный воск, спирты шерстного воска, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),
- основания для суппозиторий (например, полиэтиленгликоль, кокосовое масло, твердый жир),

- растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла триглицеридов средней длины цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),
- поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергирующие средства или смачивающие средства (например, натрия додецилсульфат), лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette[®]), сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Span[®]), полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Tween[®]), полиоксиэтиленовые глицериды жирной кислоты (такие как, например, Cremophor[®]), полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирной кислоты, полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирного спирта, глицериновые сложные эфиры жирной кислоты, полоксамеры (такие как, например, Pluronic[®]),
- буферы, кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, раствор гидроксида натрия, аммония карбонат, триметамол, триэтаноламин),
- изотонические средства (например, глюкоза, хлорид натрия),
- адсорбенты (например, высоко диспергированные диоксиды кремния),
- повышающие вязкость средства, гелеобразователи, загустители и/или связующие вещества (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol[®]); альгинаты, желатин),
- дезинтегрирующие средства (например, модифицированный крахмал, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, натрия крахмала гликолят (как

например, Explotab[®]), поперечно-сшитый поливинилпирролидон, кроскармеллоза-натрий (как например, AcDiSol[®])),

- регуляторы скорости потока, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению и смазки, облегчающие выемке изделий из форм (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высоко диспергированные диоксиды кремния (как например, Aerosil[®])),
- покрывающие вещества (например, сахара, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионные мембраны, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon[®]), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза фталат, целлюлозы ацетат, целлюлозы ацетат фталат, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit[®])),
- материалы капсулы (например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),
- синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit[®]), поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon[®]), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),
- пластификаторы (например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),
- усилители проникновения,

- стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, натрия аскорбат, бутилгидроксанизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),
- консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерзал, бензалкония хлорид, хлоргексидина ацетат, натрия бензоат),
- красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана),
- ароматизаторы, подсластители, ароматизаторы и/или средства против запаха.

Парентеральное введение является предпочтительным. Особенно предпочтительным является внутривенное введение, особенно в физиологическом растворе.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению, обычно вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, и их применению согласно настоящему изобретению.

В целом было доказано, что при парентеральном введении предпочтительно вводить количества приблизительно от 0,001 до 1 мг/кг, предпочтительно приблизительно от 0,01 до 0,5 мг/кг массы тела для достижения эффективных результатов. В случае перорального введения дозировка составляет приблизительно от 0,01 до 100 мг / кг, предпочтительно приблизительно от 0,01 до 20 мг /кг и наиболее предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг массы тела. При внутрилегочном введении количество обычно составляет от 0,1 до 50 мг на одну ингаляцию.

Тем не менее, может потребоваться отклонение от указанных количеств в

зависимости от массы тела, пути введения, индивидуальной реакции на активное вещество, типа препарата и времени или интервала, в течение которого выполняется применение. В некоторых случаях может быть достаточно обойтись меньшим, чем указанное минимальное количество, в то время как в других случаях вышеуказанный верхний предел должен быть превышен. В случае применения больших количеств, может быть целесообразно распределить их на несколько отдельных доз в течение дня.

Нижеприводимые примеры осуществления поясняют настоящее изобретение. Настоящее изобретение не ограничивается данными примерами.

Процентное содержание в нижеприводимых испытаниях и примерах, если не предусмотрено иное, определяется по массе; части являются частями по массе. Соотношения растворителей, коэффициенты разбавления и концентрации, указанные для растворов жидкость/жидкость, в каждом случае определяются с учетом объема.

А. Примеры

Аббревиатуры и сокращения:

AAV	общие рабочие инструкции
абс.	Абсолютный
AIBN	азобис(изобутиронитрил)
водн.	водный, водный раствор
br.	расширенный (для ЯМР-сигнала)
Прим.	Пример
Bu	Бутил
C	Концентрация
ок.	около, приблизительно
кат.	Каталитическая
CDI	Карбонилдиимидазол

CI	химическая ионизация (при MS)
CH	Циклогексан
D	дублет (при ЯМР)
Д	день (дни)
ТСХ	тонкослойная хроматография
DCM	Дихлорметан
Dd	дублет дублетов (при ЯМР)
De	диастереомерный избыток
DEA	Диэтиламин
дист.	Дистиллированная
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-N,N-диметиламинопиридин
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
Dt	дублет триплетов (при ЯМР)
от теор. выхода	от теоретического выхода (в случае химического выхода)
EDC*HCl	1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид
Ee	энантиомерный избыток
EE	Этилацетат
EI	электронная ударная ионизация (при MS)
Ent	энантиомерный, энантиомер
экв.	эквивалент (эквиваленты)
ESI	электрораспылительная ионизация (при MS)
Et	Этил
GC	газовая хроматография
GC/MS	масс-спектрометрия с газовой хроматографией
ч	час (часы)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография, высокого давления
конц.	концентрированный (для раствора)

LC	жидкостная хроматография
LC/MS	масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией
лит.	литература (место)
m	мультиплет (при ЯМР)
M	молярный (для раствора)
Me	Метил
мин	минута (минуты)
MTBE	метил-трет-бутиловый простой эфир
MS	масс-спектрометрия
H	нормальный (информация о концентрации)
NIS	N-иодсукцинимид
ЯМР	спектрометрия ядерного магнитного резонанса
q (или quart)	квартет (при ЯМР)
qd	квартет дублетов (при ЯМР)
колич.	количественный (с химическим выходе)
quintt	квинтет (при ЯМР)
рац	рацемическая, рацемат
RP	обратная фаза (обращенная фаза, при ВЭЖХ)
КТ	комнатная температура
Rt	время удерживания (при ВЭЖХ, LC/MS)
S	синглет (при ЯМР)
sept	септет (при ЯМР)
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
T	триплет (при ЯМР)
tBu	<i>трет.</i> -бутил
Td	триплет дублетов (при ЯМР)
TEA	Триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран
üN	всю ночь
УФ	ультрафиолетовая спектрометрия

срав.	Сравнительный
об/об	Отношение объема к объему (раствора)
Хантphos	9,9-диметил-4,5-бис-(дифенилфосфино)-ксантен
в общем	в общем

ВЭЖХ, GC-MS и LC-MS способы

Способ 1: Устройство: Waters Single Quad MS System; Устройство Waters UPLC Acquity; Колонка : Waters BEH C18 1.7 мкм 50 x 2.1 мм; Элюент А: 1 л воды + 1.0 мл (25%-ый аммиак)/л, Элюент В: 1 л ацетонитрила; градиент: 0.0 мин 92% А → 0.1 мин 92% А → 1.8 мин 5% А → 3.5 мин 5% А; сушильная установка: 50°C; поток: 0.45 мл/мин; УФ-обнаружение: 210 нм (208-400 нм).

Способ 2: Тип устройства MS: Thermo Scientific FT-MS; Тип устройства UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; Колонка: Waters, HSST3, 2.1 x 75 мм, C18 1.8 мкм; Элюент А: 1 л воды + 0.01% муравьиная кислота; Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.01% муравьиная кислота; градиент: 0.0 мин 10% В → 2.5 мин 95% В → 3.5 мин 95% В; сушильная установка: 50°C; поток: 0.90 мл/мин; УФ-обнаружение: 210 нм/ Оптимальный путь интеграции 210-300 нм.

Способ 3: Устройство: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; Элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ой муравьиной кислоты, Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ой муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А → 1.2 мин 5% А → 2.0 мин 5% А, сушильная установка: 50°C; поток: 0.40 мл/мин; УФ-обнаружение: 208 – 400 нм.

Способ 4: Устройство: Agilent MS Quad 6150; ВЭЖХ: Agilent 1290; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 2.1 мм; Элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ой муравьиной кислоты, Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ой муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А → 0.3 мин 90% А → 1.7 мин 5% А → 3.0 мин 5% А, сушильная установка: 50°C; поток: 1,20 мл/мин; УФ-обнаружение: 205 – 305 нм.

Способ 5: Тип устройства MS: ThermoFisherScientific LTQ-Orbitrap-XL; Тип устройства HPLC: Agilent 1200SL; Колонка: Agilent, POROSHELL 120, 3 x 150 мм, SB – C18 2.7 мкм; Элюент А: 1 л воды + 0.1% трифторуксусная кислота; Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.1% трифторуксусная кислот; градиент: 0.0 мин 2% В → 0.3 мин 2% В → 5.0 мин 95% В → 10.0 мин 95% В; сушильная установка: 40°C; поток: 0.75 мл/мин; УФ-обнаружение: 210 нм.

Способ 6: Устройство: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; Элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ой муравьиной кислоты, Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ой муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 95% А → 6.0 мин 5% А → 7.5 мин 5% А, сушильная установка: 50°C; поток: 0.35 мл/мин; УФ-обнаружение: 210 – 400 нм.

Дополнительные данные:

При очистке соединений по изобретению с помощью хроматографии, особенно с помощью колоночной хроматографии, применяют картриджи, заполненные силикагелем, как например, картриджи Biotage SNAP, KP-Sil[®] или KP-NH[®] в комбинации со системой Biotage (SP4[®] или Isolera Four[®]). В качестве растворителя применяют градиенты гексан/этилацетат или дихлорметан/метанол.

При очистке соединений согласно настоящему изобретению с помощью ВЭЖХ в соответствии с описанными выше способами, в которых элюент содержит вспомогательное вещество, такое как, например, трифторуксусная кислота или муравьиная кислота, соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в форме соли, например, в форме трифторацетата или формиата, при условии, что соединения согласно настоящему изобретению обладают достаточной функциональностью. Такая соль может быть превращена в соответствующее свободное основание с помощью различных способов, известных специалисту в данной области техники.

Если соединение в форме соли соответствующего основания или кислоты указано в промежуточных соединениях синтеза и примерах осуществления изобретения,

описанных ниже, точный стехиометрический состав указанной солевой формы, в виде, полученном посредством соответствующего способа получения и/или очистки, в большинстве случаев неизвестен. Если не указано иное, суффиксы в химических названиях или структурных формулах, относящихся к солям, такие как «гидрохлорид», «трифторацетат», «натриевая соль» или «х соляная кислота», «х CF_3COOH », «х Na^+ », например, означают форму соли, где стехиометрия формы соли не уточняется.

То же самое применяется с соответствующими поправками в том случае, если промежуточные продукты синтеза или примеры согласно изобретению или их соли были получены в форме сольватов, таких как гидраты, например, в соответствии с описанными способами получения и/или очистки, стехиометрический состав (если определен тип) которых неизвестен.

Кроме того, вторичные амиды согласно настоящему изобретению могут присутствовать в виде изомеров вращения/смесей изомеров, в частности, в исследованиях ЯМР. Данные чистоты обычно относятся к соответствующим интеграциям пиков на хроматограмме LC/MS, но также могут быть определены с помощью спектра ^1H -ЯМР. Если чистота не указана, она обычно чистота 100% в соответствии с автоматической интеграцией пиков на хроматограмме LC/MS, или чистота не была определена явным образом.

Выходы % от теоретического выхода обычно корректируются на чистоту, если указана чистота <100%. В случае партий, содержащих растворитель или загрязненных, выход может быть формально "> 100%"; в этих случаях выход не корректируется на растворитель или чистоту.

Все данные в спектрах ^1H -ЯМР приведены в виде химического сдвига δ [ppm] = в ppm.

Мультиплетности сигналов протонов в спектрах ^1H -ЯМР, приведенные в следующих параграфах, отражают наблюдаемую форму волны и не учитывают явления сигнала более высокого порядка. Как правило, информация о химическом

сдвиге относится к центру рассматриваемого сигнала. Интервал указывается для широких мультиплетов. Сигналы, скрытые растворителями или водой, либо присвоены условно, либо отсутствуют в списке. Значительно расширенные сигналы - например, вызванные быстрым вращением частей молекулы или из-за обмена протонами - также были присвоены условно (часто называемые широким мультиплетом или широким синглетом) или не перечислены.

Точки плавления и диапазоны плавления, где указано, не были скорректированы.

Данные ^1H -ЯМР выбранных промежуточных соединений синтеза и примерных вариантов осуществления записаны в виде списков сигналов ^1H -ЯМР. Для каждого пика сигнала перечислены δ [ppm] = значение в ppm с последующей интенсивностью сигнала в круглых скобках. Между парами δ -значений интенсивности различных пиков стоят точка с запятой в качестве разделителей. Поэтому перечень пиков описан общей формой: $\delta[\text{ppm}] = 1$ (интенсивность₁), $\delta[\text{ppm}] = 2$ (интенсивность₂), .. , $\delta[\text{ppm}] = i$ (интенсивность_i), .. , $\delta[\text{ppm}] = n$ (интенсивность_n).

Интенсивность резкого сигнала коррелирует с высотой (в см) сигнала в печатном спектре ЯМР. При сравнении с другими сигналами эти данные могут быть соотнесены с реальными соотношениями интенсивностей сигналов. В случае широких сигналов отображаются более одного пика или центр сигнала вместе с их относительной интенсивностью по сравнению с наиболее интенсивным сигналом, отображаемым в спектре. Перечень пиков ^1H -ЯМР аналогичен классическому показанию ^1H -ЯМР и, таким образом, обычно содержит все пики, перечисленные в классической интерпретации ЯМР. Кроме того, как и в классических распечатках ^1H -ЯМР, в перечнях пиков могут отображаться сигналы растворителя, сигналы, полученные от стереоизомеров конкретного целевого соединения, пики примесей, сателлитные пики ^{13}C и/или боковые полосы вращения. Пики стереоизомеров целевых соединений и/или пики примесей обычно имеют в среднем более низкую интенсивность, чем пики целевых соединений (например, с чистотой > 90%). Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для конкретного процесса получения. Поэтому

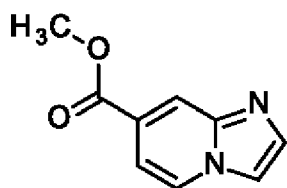
их пики могут помочь идентифицировать воспроизводимость нашего процесса получения с помощью "отпечатков пальцев побочных продуктов". Эксперт, который рассчитывает пики целевых соединений с помощью известных способов (MestreC, ACD-моделирования, но также и с эмпирически оцененных средних значений) может выделить пики целевых соединений при необходимости, используя дополнительные фильтры интенсивности. Такое выделение будет аналогично соответствующему пику классической интерпретации ¹H-ЯМР. Дальнейшие подробности описания ЯМР-данных со списками пиков можно найти в публикации "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (см. <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>, Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 01 августа 2014). В ходе сбора пиков, как описано в Research Disclosure Database Number 605005, параметр "MinimumHeight" может быть установлен от 1% до 4%. Однако в зависимости от химической структуры и/или в зависимости от концентрации измеряемого соединения может быть целесообразно установить параметр "MinimumHeight" <1%.

Для всех реактантов или реагентов, получение которых явно не описано ниже, применяется то, что они были получены коммерческим путем из общедоступных источников. Что касается всех других реактантов или реагентов, получение которых также не описано ниже и которые не были коммерчески доступны или были получены из источников, которые не являются общедоступными, делается ссылка на опубликованную литературу, в которой описано их получение.

ИСХОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ:

Пример 1А

Метил-имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат



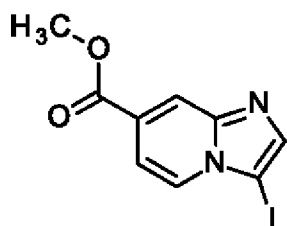
2-Бром-1,1-диметоксиэтан (140 мл, 1.2 моль) растворяли в 365 мл воды и концентрированной соляной кислоты (8.5 мл) и перемешивали в течение часа при 85°C. Смесь охлаждали и тщательно смешивали с твердым гидрокарбонатом натрия (104 г, 1.23 моль) (значение pH=8). Затем добавляли метил-2-аминоизоникотинат (125 г, 822 ммоль), и суспензию перемешивали три часа при 100°C. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. Полученную суспензию отсасывали, и остаток несколько раз промывали водой. Твердое вещество (указанное в заголовке соединения) сушили при 40 °C всю ночь в вакуумном сушильном шкафу. Значение pH фильтрата доводили до 10 водным раствором гидроксида натрия и насыщали хлоридом натрия. Смесь трижды экстрагировали с помощью 500 мл этилацетата. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и выпаривали. Полученный остаток (указанное в заголовке соединения) сушили под высоким вакуумом. Два указанных в названии соединения объединяли. Получали в общем 108 г (75% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.95$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 177$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.325 (16.00), 7.317 (3.44), 7.320 (3.29), 7.334 (3.63), 7.337 (3.52), 7.799 (8.51), 8.156 (15.65), 8.650 (5.65), 8.667 (5.53).

Пример 2А

Метил-3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат



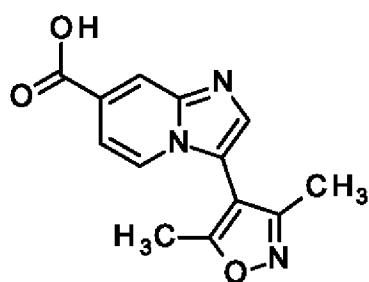
Метил-имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (51.1 г, 290 ммоль) растворяли в 2.5 л ацетонитрила. 1-иодпирролидин-2,5-дион (68.5 г, 304 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали четыре дня при комнатной температуре. Смесь добавляли в 3,5 л воды, доводили до значения pH 8 с помощью твердого гидрокарбоната натрия и перемешивали в течение 15 минут. Осадок отфильтровывали, промывали один раз насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и один раз водой. Затем твердое вещество суспендировали в ацетонитриле и отсасывали досуха. Твердое вещество сушили в вакууме в течение двух дней. Получали в общем 81 г (93% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.30$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 303$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.896 (0.56), 3.909 (16.00), 7.453 (1.52), 7.457 (1.59), 7.471 (1.63), 7.475 (1.70), 7.944 (3.59), 8.162 (1.97), 8.436 (2.14), 8.454 (2.16).

Пример 3А

3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновая кислота



Способ получения 1:

Метил-3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (2.80 г, 9.27 ммоль) и тетракис(трифенилфосфино)палладий(0) (536 мг, 463 мкмоль) растворяли в 75 мл 1,2-диметоксиэтана, и добавляли (3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)бороновую кислоту (3.27 г, 23.2 ммоль), карбонат калия (2.56 г, 18.5 ммоль) и 37 мл воды.

Смесь перемешивали 4,5 часа при 75°C. Еще раз добавляли (3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)бороновую кислоту (653 мг, 4.64 ммоль) и тетракис(трифенилфосфино)палладий (0) (268 мг, 232 мкмоль) и перемешивали в течение 24 часов при 75°C. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (340 г Snap Cartridge Biotage®; Biotage-Isolera-One®; дихлорметан/метанол 1:1 + 0.45% уксусная кислота). Фракции продукта объединяли и выпаривали. Получали в общем 1230 мг (52% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.56$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 258 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.11), 0.008 (1.11), 1.563 (0.48), 1.574 (0.43), 2.128 (15.93), 2.336 (16.00), 3.243 (0.57), 3.896 (0.47), 7.337 (1.56), 7.342 (1.62), 7.355 (1.62), 7.359 (1.70), 7.920 (4.55), 8.195 (2.21), 8.235 (2.02), 8.253 (1.97).

Способ получения 2:

Метил-3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (3.85 г, 14.2 ммоль) растворяли в 90 мл тетрагидрофурана/метанола, смешивали с раствором едкого натра (28 мл, 1.0 М, 28 ммоль), и смесь перемешивали 30 минут при комнатной температуре. Органические растворители удаляли на ротаторном испарителе, а остаток подкисляли 4 Н соляной кислотой. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали и сушили под высоким вакуумом. Получали 2,42 г (100 % чистота, 66 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.54$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 258 [M+H]^+$

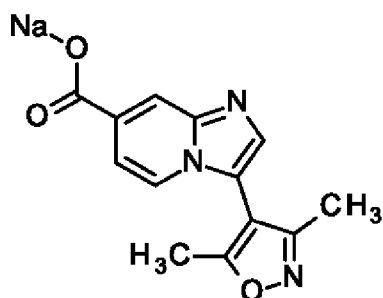
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.21), 0.008 (1.15), 2.128 (15.97), 2.336 (16.00), 7.340 (1.54), 7.344 (1.56), 7.358 (1.57), 7.362 (1.61), 7.927 (4.93), 8.199 (2.56), 8.241 (2.00), 8.260 (1.89), 13.365 (0.82).

Фильтрат концентрировали, и остаток смешивали с метанол. Нерастворимые в нем соли были отфильтрованы и отброшены. Фильтрат снова концентрировали, и остаток смешивали с азонитрилом. Твердое вещество отсасывали и сушили под высоким вакуумом. Получали 1.35 г (100 % чистота, 37 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.57$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 258 [M+H]^+$

Пример 4А

Натрия 3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат

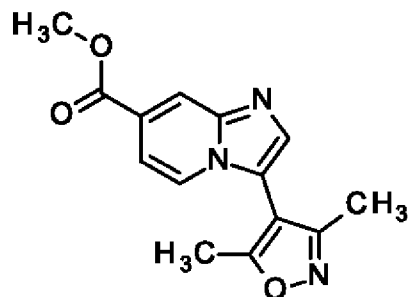


Метил-3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (680 мг, 2.51 ммоль) растворяли в 16 мл тетрагидрофурана/метанола (3:1), смешивали с водным раствором гидроксида натрия (5.0 мл, 1.0 М, 5.0 ммоль) и перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью 1Н соляной кислоты и концентрировали. Остаток смешивали с метанолом, и нерастворимые соли отбрасывали. Фильтрат выпаривали, и остаток смешивали с ацетонитрилом. Твердое вещество отсасывали и сушили под высоким вакуумом. Получали в общем 630 мг (90% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.56$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 258 [M+2H-Na]^+$

Пример 5А

Метил-3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат

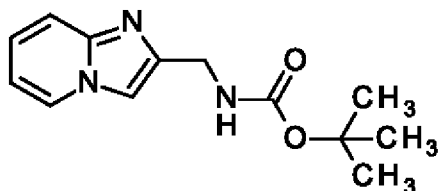


Метил-3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (50.0 г, 166 ммоль) растворяли в 2.5 л N,N-диметилформамид. (3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)борную кислоту (46.7 г, 331 ммоль) и фторид цезия (75.4 г, 497 ммоль) добавляли. Аргон барботировали через реакционную смесь в течение 10 минут. [1,1-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (13.5 г, 16.6 ммоль) добавляли. Смесь нагревали до 90 ° С и перемешивали в течение трех часов. Смесь переливали в воду и добавляли немного насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (1500 г Колонка; Biotage-Isolera-One®; градиент этилацетата в циклогексане 20-100%). Фракции продукта объединяли и выпаривали. Получали в общем 32.2 г (72% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.13$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 272$ $[M+H]^+$

Пример 6А

трет-Бутил-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил)карбамат

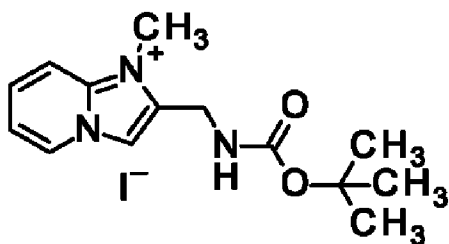


1-(Имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метанаминдигидрохлоридгидрат (1.00 г, 4.20 ммоль) растворяли в 15 мл тетрагидрофурана и охлаждали до 0°C. При этой температуре последовательно добавляли триэтиламин (1.8 мл, 13 ммоль), 4-диметиламинопиридин (77.0 мг, 630 мкмоль) и ли-*трет*-бутилдикарбонат (1.0 мл, 4.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Смесь смешивали с водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и выпаривали. Получали 422 мг (41% от теоретического выхода, 69% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.21$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 248$ $[M+H]^+$

Пример 7А

2-{[(*трет*-Бутоксикарбонил)амино]метил}-1-метилимидазо[1,2-а]пиридин-1-ия иодид

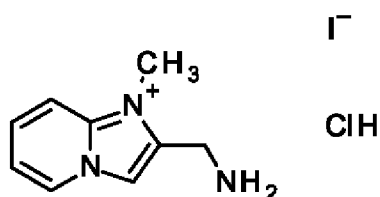


трет-Бутил-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил)карбамат (963 мг, 3.89 ммоль) растворяли в 18 мл тетрагидрофурана, смешивали с иодметаном (1.1 мл, 18 ммоль) и перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 1.36 г (87% от теоретического выхода, 97% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 3): $R_t = 0.43$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 262$ $[M-I]^+$

Пример 8А

2-(Аминометил)-1-метилимидазо[1,2-а]пиридин-1-ия иодид гидрохлорид (1:1:1)

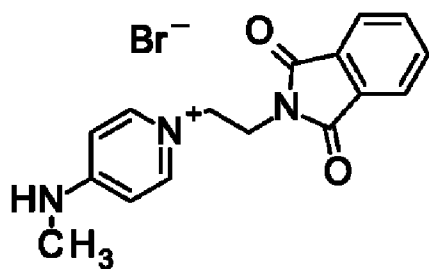


2-{{(*трет*-бутоксикарбонил)амино}метил}-1-метилимидазо[1,2-а]пиридин-1-ия иодид (1.36 г, 3.49 ммоль) растворяли в 35 мл дихлорметана, смешивали с 4 Н соляной кислотой в диоксане (8.7 мл, 4.0 М, 35 ммоль) и перемешивали 4 часа при комнатной температуре. Твердое вещество отсасывали и промывали дихлорметаном. Твердое вещество сушили под высоким вакуумом. Получали 830 мг (73% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 3): $R_t = 0.14$ мин; MS (ESI_{neg}): $m/z = 162$ $[M-I-HCl]^+$

Пример 9А

1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-4-(метиламино)пиридиния бромид

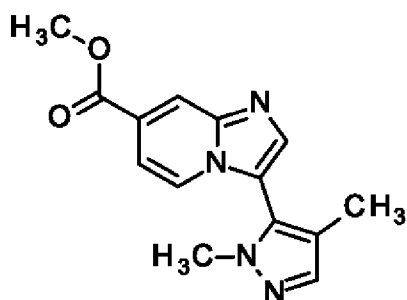


N-метилпиридин-4-амин (5.00 г, 46.2 ммоль) растворяли в 100 мл N,N-диметилформамида, 2-(2-бромэтил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (11.7 г, 46.2 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали всю ночь при 110°C. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали, промывали метил-трет-бутиловым простым эфиром и сушили под высоким вакуумом. Получали 13.7 г (82% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 3): $R_t = 0.39$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 282$ $[M-Br]^+$

Пример 10А

Метил-3-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат



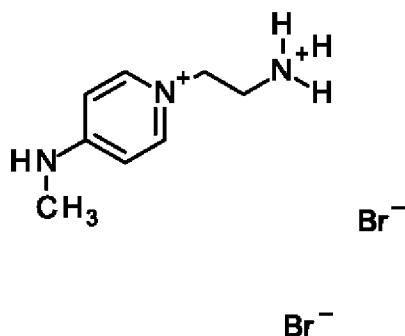
Метил-3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (250 мг, 828 мкмоль), 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (221 мг, 993 мкмоль) и карбонат калия (377 мг, 2.73 ммоль) растворяли в 5 мл 1,4-диоксана, и смесь дегазировали аргоном 10 минут. Затем добавляли [1,1-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладия-дихлорметан-комплекс (33.8 мг, 41.4 мкмоль) и перемешивали всю ночь при 110°C. Реакционную смесь

концентрировали, остаток растворяли в этилацетате и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на Isolute и очищали посредством колоночной хроматографии (50 г Biotage Snap Cartridge Ultra®; Biotage-Isolera-One®; градиент дихлорметан/метанол, 2% метанола -20% метанола; поток: 100мл/мин). Фракции продукта объединяли и выпаривали. Получали 122 мг (40% от теоретического выхода, 74% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 3): $R_t = 0.61$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 271$ $[M+H]^+$

Пример 11А

1-(2-аммониоэтил)-4-(метиламино)пиридиния бромид



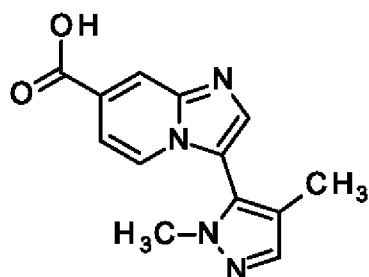
1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-4-(метиламино)пиридиния бромид (13.7 г, 37.8 ммоль) нагревали с возвратом флегмы в 50 мл 48%-ого водного раствора бромистого водорода два часа при 100°C. Реакционную смесь охлаждали, и полученное твердое вещество отделяли и отбрасывали. Фильтрат выпаривали, и остаток перемешивали с тетрагидрофураном. Твердое вещество отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 11.5 г (97% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.22$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 152$ $[M-HBr-Br]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.31), 0.008 (2.34), 2.524 (1.28), 2.911 (15.94), 2.923 (16.00), 4.348 (2.67), 4.363 (4.93), 4.378 (2.67), 6.893 (1.82), 6.900 (2.48).

Пример 12А

3-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновая кислота

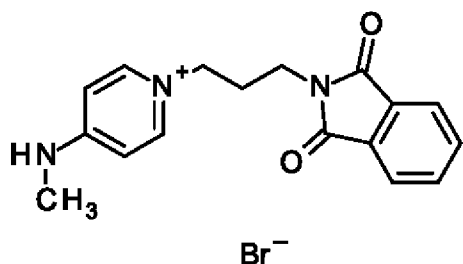


Метил-3-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (122 мг, 451 мкмоль) растворяли в 7 мл тетрагидрофурана/воды (3:1), смешивали с гидроксидом лития (21.6 мг, 903 мкмоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционную смесь выпаривали, и остаток непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Получали 59 мг (51% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): R_t = 0.62 мин; MS (ESIpos): m/z = 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 13А

1-[3-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пропил]-4-(метиламино)пиридиния бромид

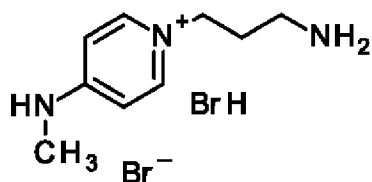


N-метилпиридин-4-амин (2.00 г, 18.5 ммоль) растворяли в 20 мл N,N-диметилформамида, смешивали с 2-(3-бромпропил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дионом (4.96 г, 18.5 ммоль), и смесь перемешивали всю ночь при 110°C. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали и промывали метил-трет-бутиловым простым эфиром. Остаток сушили под высоким вакуумом. Получали 5.62 г (81% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.83$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M-Br]^+$

Пример 14А

1-(3-аминопропил)-4-(метиламино)пиридиния бромидгидробромид (1:1:1)



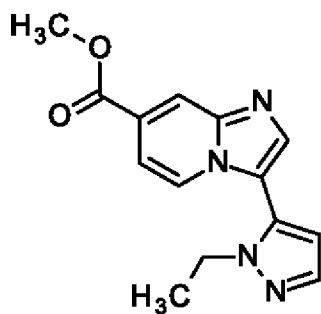
1-[3-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пропил]-4-(метиламино)пиридиния бромид (5.62 г, 14.9 ммоль) нагревали с возвратом флегмы в 21 мл 48%-ого водного раствора бромистого водорода всю ночь при 100°C. Реакционную смесь охлаждали, и полученное твердое вещество отделяли и отбрасывали. Фильтрат выпаривали, и остаток перемешивали с тетрагидрофураном. Твердое вещество отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 3.75 г (77% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.41$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 166$ $[M-HBr-Br]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.01), 2.017 (0.82), 2.035 (2.75), 2.053 (3.90), 2.072 (2.94), 2.090 (0.99), 2.755 (0.47), 2.770 (1.74), 2.786 (2.82), 2.805 (2.84), 2.821 (1.64), 2.835 (0.46), 2.882 (0.57), 2.898 (16.00), 2.910 (15.96), 4.222 (3.36), 4.239 (6.63), 4.256 (3.21), 6.904 (1.78), 6.911 (3.39), 6.924 (6.38), 6.939 (3.56), 6.945 (1.86), 7.839 (2.89), 8.153 (2.85), 8.171 (2.83), 8.356 (2.75), 8.373 (2.78), 8.725 (1.80), 8.736 (1.82).

Пример 15А

Метил-3-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат

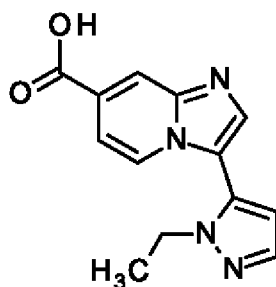


Метил-3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (250 мг, 828 мкмоль), 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (221 мг, 993 мкмоль) и карбонат калия (377 мг, 2.73 ммоль) растворяли в 5 мл 1,4-диоксана и дегазировали аргоном 10 минут. Затем добавляли [1,1-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладия-дихлорметан-комплекс (33.8 мг, 41.4 мкмоль) и перемешивали всю ночь при 110°C. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Остаток наносили на Isolute и очищали посредством колоночной хроматографии (25 г Biotage Snap Cartridge Ultra®; Biotage-Isolera-One®; градиент дихлорметан/метанол 2% метанола -10% метанола). Фракции продукта объединяли и выпаривали. Получали 143 мг (47% от теоретического выхода, 73% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.18$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 271 [M+H]^+$

Пример 16А

3-(1-Этил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновая кислота

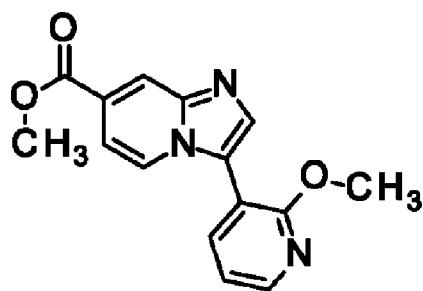


Метил-3-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (143 мг, 529 мкмоль) растворяли в 8 мл тетрагидрофурана/воды (3:1), смешивали с гидроксидом лития (25.3 мг, 1.06 ммоль) и перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и подкисляли 1Н соляной кислотой. Промывали этилацетатом. Водную фазу отделяли, выпаривали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Получали 39 мг (26% от теоретического выхода, 89% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 3): $R_t = 0.33$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 257 [M+H]^+$

Пример 17А

Метил-3-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат

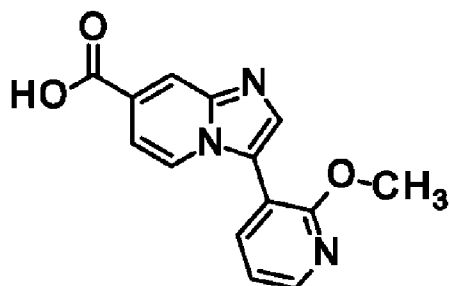


Метил-3-бромимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (150 мг, 588 мкмоль), (2-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (135 мг, 882 мкмоль) и тетраakis(трифенилфосфино)палладий(0) (6.80 мг, 5.88 мкмоль) в атмосфере аргона растворяли в 6,7 мл N,N-диметилформамида. Затем добавляли 2 М водный раствор карбоната натрия (1.5 мл, 2.0 М, 2.9 ммоль), и смесь встряхивали в течение 75 минут. Реакционную смесь подкисляли муравьиной кислотой, фильтровали через шприцевый фильтр, и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 x 40 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Получали 30,5 мг (18% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.23$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 284$ $[M+H]^+$

Пример 18А

3-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновая кислота

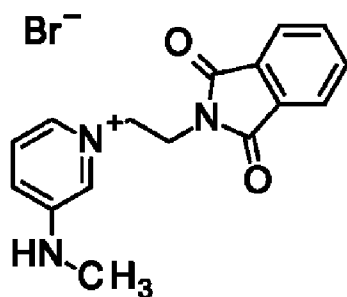


Метил-3-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (30.5 мг, 108 мкмоль) растворяли в 2,2 мл тетрагидрофурана/воды (3:1) и смешивали с 1М водным раствором гидроксида лития (1.1 мл, 1.0 М, 1.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Смесь выпаривали. Остаток смешивали с небольшим количеством воды и подкисляли до значения pH 3-4 и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 x 40 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Получали 25,2 мг (87% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 4): $R_t = 0.53$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 270$ $[M+H]^+$

Пример 19А

1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-(метиламино)пиридиния бромид



N-метилпиридин-3-амин (1.00 г, 9.25 ммоль) растворяли в 20 мл N,N-диметилформамида, смешивали с 2-(2-бромэтил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дионом (2.35 г, 9.25 ммоль), и смесь перемешивали всю ночь при 110°C. Смесь выпаривали и смешивали с дихлорметаном. Твердое вещество отсасывали,

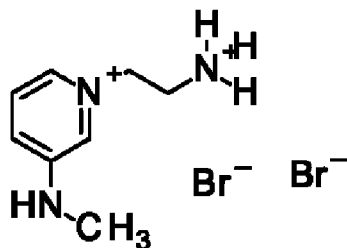
промывали дихлорметаном, и сушили под высоким вакуумом. Получали 1.8 г (54% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.68$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 282 [M-Br]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.682 (7.73), 2.690 (7.71), 4.135 (2.25), 4.143 (3.24), 4.152 (2.36), 4.689 (2.34), 4.697 (3.14), 4.706 (2.20), 7.185 (1.37), 7.194 (1.35), 7.613 (1.01), 7.628 (1.96), 7.652 (1.73), 7.661 (1.77), 7.666 (1.00), 7.676 (0.93), 7.840 (0.47), 7.854 (16.00), 7.869 (0.40), 8.208 (2.03), 8.217 (1.98), 8.244 (2.94).

Пример 20А

1-(2-аммониоэтил)-3-(метиламино)пиридиния бромид

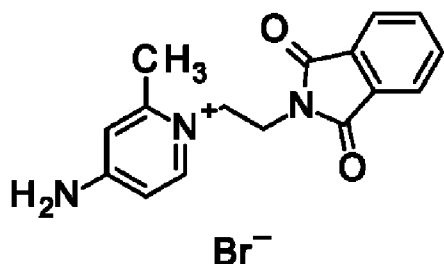


1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-(метиламино)пиридиния бромид (1.80 г, 4.97 ммоль) нагревали с возвратом флегмы в 6,6 мл 48%-ого водного раствора бромистого водорода всю ночь при 100°C. Реакционную смесь охлаждали, и полученное твердое вещество отделяли и отбрасывали. Фильтрат выпаривали, и остаток перемешивали с тетрагидрофураном. Твердое вещество отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 1.7 г (82% от теоретического выхода, 75% чистота) указанного в названии соединения.

^1H -ЯМР (500 МГц, DCOOD) δ [ppm]: 2.906 (1.56), 3.896 (0.56), 4.981 (0.51), 8.116 (3.20), 10.224 (16.00).

Пример 21А

4-амино-1-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-2-метилпиридиния бромид



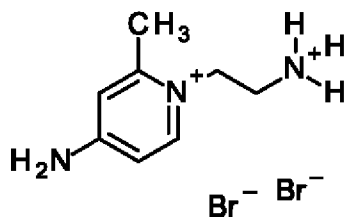
2-метилпиридин-4-амин (1.00 г, 9.25 ммоль) растворяли в 20 мл N,N-диметилформамида, смешивали с 2-(2-бромэтил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дионом (2.35 г, 9.25 ммоль) и перемешивали всю ночь при 110°C. Реакционный раствор выпаривали насколько возможно и смешивали с ацетонитрилом. Твердое вещество отсасывали и промывали охлажденным до -10°C ацетонитрилом. Получали 970 мг (28% от теоретического выхода, 98% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.66$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 282$ $[M-Br]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.78), 2.475 (5.44), 2.648 (16.00), 4.036 (1.87), 4.051 (3.75), 4.066 (2.06), 4.638 (1.98), 4.653 (3.56), 4.668 (1.81), 6.239 (3.70), 7.483 (0.43), 7.505 (0.93), 7.522 (1.12), 7.528 (1.17), 7.544 (2.36), 7.550 (2.05), 7.606 (3.44), 7.628 (2.01), 7.853 (2.07), 7.864 (2.15), 7.871 (2.47), 7.876 (8.50), 7.884 (8.57), 7.889 (2.67), 7.895 (2.05), 7.900 (0.92), 7.906 (1.10), 7.946 (3.23), 7.952 (3.23).

Пример 22А

4-амино-1-(2-аммониоэтил)-2-метилпиридиния бромид

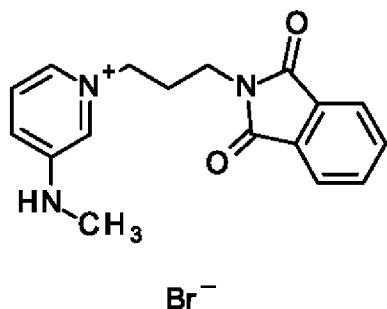


4-амино-1-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)этил]-2-метилпиридиния бромид (970 мг, 2.68 ммоль) нагревали с возвратом флегмы в 3,5 мл 48%-ого водного раствора бромистого водорода в течение 30 часов при 100°C. Реакционную смесь охлаждали, и полученное твердое вещество отделяли и отбрасывали. Фильтрат выпаривали, и остаток перемешивали с тетрагидрофураном. Твердое вещество отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 900 мг (96% от теоретического выхода, 89% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 5): $R_t = 0.66$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 152$ $[M-HBr-Br]^+$

Пример 23А

1-[3-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пропил]-3-(метиламино)пиридиния бромид



N-метилпиридин-3-амин (1.00 г, 9.25 ммоль) растворяли в 20 мл N,N-диметилформамида, 2-(3-бромпропил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (2.48 г, 9.25 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали всю ночь при 110°C. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали, промывали метил-трет-бутиловым простым

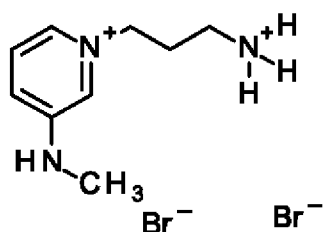
эфиром и сушили под высоким вакуумом. Получали 2,20 г (63% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.74$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M-Br]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.225 (1.01), 2.241 (3.14), 2.259 (4.36), 2.276 (3.23), 2.293 (1.07), 2.772 (16.00), 2.784 (15.76), 3.649 (4.40), 3.664 (8.09), 3.680 (4.14), 4.503 (3.90), 4.522 (6.20), 4.540 (3.71), 7.193 (2.63), 7.205 (2.53), 7.563 (2.65), 7.567 (2.43), 7.585 (3.54), 7.589 (3.28), 7.700 (2.99), 7.714 (3.28), 7.722 (2.39), 7.736 (2.30), 7.846 (3.32), 7.856 (4.85), 7.859 (4.97), 7.868 (10.50), 7.875 (5.84), 7.877 (5.58), 7.884 (10.44), 7.890 (5.19), 7.894 (4.62), 7.896 (4.30), 7.906 (2.93), 8.156 (5.84), 8.188 (4.27), 8.202 (3.96).

Пример 24А

1-(3-аммониопропил)-3-(метиламино)пиридиния бромид



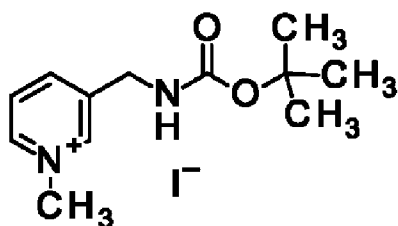
1-[3-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пропил]-3-(метиламино)пиридиния бромид (2.20 г, 5.85 ммоль) встряхивали в 7,7 мл 48%-ого водного раствора бромистого водорода в течение 36 часов при 100°C. Реакционную смесь охлаждали, и полученное твердое вещество отделяли и отбрасывали. Фильтрат выпаривали, и остаток перемешивали с тетрагидрофураном. Твердое вещество отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 120 мг (6% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.195 (1.43), 2.444 (0.43), 2.459 (0.95),

2.475 (1.49), 2.490 (0.91), 2.791 (14.20), 3.275 (1.06), 3.291 (1.46), 3.306 (1.00), 4.556 (1.53), 4.571 (2.34), 4.586 (1.48), 7.558 (0.61), 7.561 (0.59), 7.576 (1.01), 7.579 (1.04), 7.616 (0.97), 7.622 (0.41), 7.628 (1.02), 7.634 (0.57), 7.646 (0.57), 7.951 (2.14), 7.960 (2.56), 8.116 (16.00), 10.477 (13.24).

Пример 25А

3-[[*трет*-бутоксикарбонил]амино]метил}-1-метилпиридиния иодид

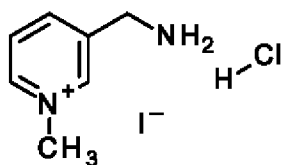


трет-Бутил-(пиридин-3-илметил)карбамат (400 мг, 1.92 ммоль) и иодметан (140 мкл, 2.3 ммоль) встряхивали в 2,3 мл ацетона в закрытом сосуде всю ночь при 75°C. Реакционный раствор выпаривали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 x 40 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Получали 575 мг (85% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.52$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 223$ $[M-I]^+$

Пример 26А

3-(Аминометил)-1-метилпиридиния иодид гидрохлорид (1:1:1)

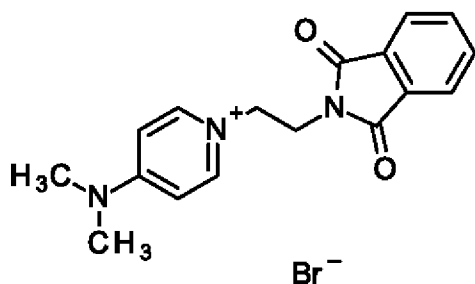


3-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-1-метилпиридиния иодид (572 мг, 1.63 ммоль) растворяли в 4 мл дихлорметана, смешивали с соляной кислотой в 1,4-диоксане (4.1 мл, 4.0 М, 16 ммоль), и смесь перемешивали 1,5 часа при комнатной температуре. Реакционный раствор выпаривали, трижды растворяли в ацетонитриле и снова выпаривали. Остаток сушили под высоким вакуумом. Получали 415 мг (89% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.56), 0.008 (0.54), 4.264 (4.19), 4.367 (16.00), 8.196 (1.10), 8.211 (1.33), 8.216 (1.38), 8.231 (1.25), 8.719 (1.55), 8.739 (1.60), 8.783 (1.46), 8.999 (1.66), 9.014 (1.60), 9.229 (2.42).

Пример 27А

4-(Диметиламино)-1-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]пиридиния бромид



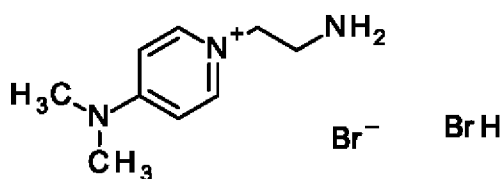
N,N-диметилпиридин-4-амин (2.00 г, 16.4 ммоль) растворяли в 20 мл N,N-диметилформамида, 2-(2-бромэтил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (4.16 г, 16.4 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали всю ночь при 110°C. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали, промывали метил-трет-бутиловым простым

эфиром и сушили под высоким вакуумом. Получали 5.04 г (82% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.75$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M-Br]^+$

Пример 28А

1-(2-аминоэтил)-4-(диметиламино)пиридиния бромидгидробромид (1:1:1)



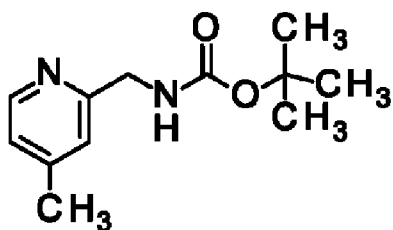
4-(Диметиламино)-1-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)этил]пиридиния бромид (5.04 г, 13.4 ммоль) перемешивали в 19 мл 48%-ого водного раствора бромистого водорода всю ночь при 100°C. Реакционную смесь охлаждали, и полученное твердое вещество отделяли и отбрасывали. Фильтрат выпаривали, и остаток перемешивали с тетрагидрофураном. Твердое вещество отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 3,55 г (81% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.32$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 166$ $[M-HBr-Br]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.040 (0.67), 3.172 (1.20), 3.359 (6.47), 3.388 (2.45), 3.419 (13.71), 4.440 (7.12), 4.455 (12.63), 4.470 (6.81), 7.109 (15.57), 7.128 (16.00), 8.109 (6.23), 8.289 (14.04), 8.308 (13.55).

Пример 29А

трет-Бутил-[(4-метилпиридин-2-ил)метил]карбамат

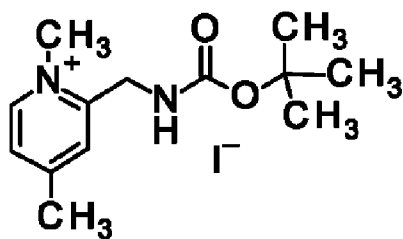


1-(4-метилпиридин-2-ил)метанамина (250 мг, 2.05 ммоль) растворяли в 22 мл диоксана/воды 1/1, последовательно смешивали с карбонатом калия (2.83 г, 20.5 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонатом (520 мкл, 2.3 ммоль). Смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали, фильтрат концентрировали, и остаток сушили под высоким вакуумом. Получали 415 мг (95 % чистота, 87 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.85$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 223$ $[M+H]^+$

Пример 30А

2-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-1,4-диметилпиридиния иодид

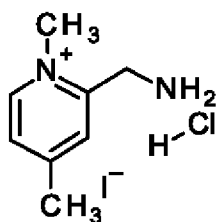


трет-Бутил-[(4-метилпиридин-2-ил)метил]карбамат (415 мг, 95 % чистота, 1.77 ммоль) и иодметан (130 мкл, 2.1 ммоль) встряхивали в 2,1 мл ацетона в закрытом сосуде всю ночь при 75°C. Реакционный раствор концентрировали, остаток выпаривали три раза с ацетонитрилом и сушили под высоким вакуумом. Получали 676 мг (97 % чистота, 102 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.62$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 237$ $[M-I]^+$

Пример 31А

2-(Аминометил)-1,4-диметилпиридиния иодид гидрохлорид (1:1:1)

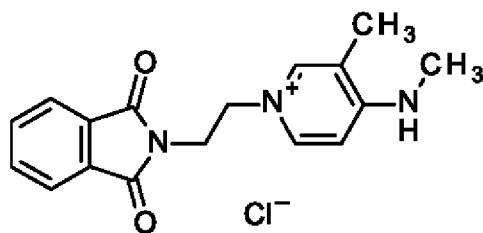


2-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-1,4-диметилпиридинияиодид (676 мг, 1.86 ммоль) смешивали с соляной кислотой в диоксане (4.6 мл, 4.0 М, 19 ммоль) и перемешивали один час при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали, остаток еще три раза выпаривали с ацетонитрилом и сушили под высоким вакуумом. Получали 428 мг (100 % чистота, 77 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.26$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 137$ $[M-I-HCl]^+$

Пример 32А

1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-метил-4-(метиламино)пиридиния хлорид



В атмосфере аргона N,3-диметилпиридин-4-амин (689 мг, 5.64 ммоль) растворяли

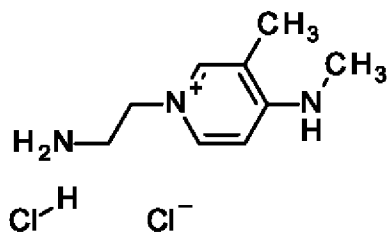
в 12 мл N,N-диметилформамида, смешивали с 2-(2-хлорэтил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дионом (1.18 г, 5.64 ммоль), и смесь перемешивали 48 часов при 110°C. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали, промывали диэтиловым простым эфиром и этилацетатом и сушили под высоким вакуумом. Получали 1,14 г (100 % чистота, 61 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.74$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 296 [M-Cl]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.059 (16.00), 2.911 (8.46), 2.922 (8.56), 3.998 (2.07), 4.010 (2.97), 4.023 (2.39), 4.348 (2.42), 4.362 (2.95), 4.374 (2.12), 6.790 (2.82), 6.808 (2.88), 7.830 (0.78), 7.834 (0.58), 7.842 (1.63), 7.852 (10.91), 7.857 (11.45), 7.866 (1.61), 7.874 (0.54), 7.879 (0.74), 8.047 (0.97), 8.253 (3.63), 8.300 (1.93), 8.318 (1.86).

Пример 33А

1-(2-аминоэтил)-3-метил-4-(метиламино)пиридиния хлорид гидрохлорид (1:1:1)



1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)этил]-3-метил-4-(метиламино)пиридиния хлорид (1.14 г, 3.44 ммоль) перемешивали в 5,5 мл концентрированной соляной кислоты (37%-ая в воде) всю ночь при 100°C. Добавляли еще 1,5 мл концентрированной соляной кислоты (37%-ая в воде) и снова перемешивали всю ночь при 100°C. Твердое вещество выпадало в осадок при охлаждении. Его отсасывали и отбрасывали. Фильтрат концентрировали, и

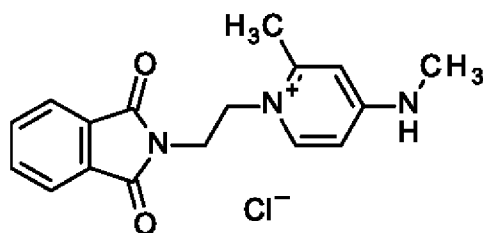
твердое вещество перекристаллизовывали из тетрагидрофурана/ацетонитрила. Получали 799 мг (95 % чистота, 93 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.30$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 166$ $[M-Cl-HCl]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.121 (16.00), 2.949 (7.77), 2.961 (7.76), 3.312 (2.76), 3.333 (4.93), 4.481 (2.87), 4.493 (1.53), 6.917 (2.27), 6.935 (2.30), 8.115 (0.93), 8.263 (2.44), 8.352 (1.44), 8.370 (1.39), 8.547 (1.44).

Пример 34А

1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)этил]-2-метил-4-(метиламино)пиридиния хлорид



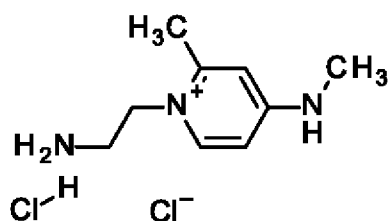
В атмосфере аргона N,2-диметилпиридин-4-амин (895 мг, 7.32 ммоль) растворяли в 15 мл N,N-диметилформамида, смешивали с 2-(2-хлорэтил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дионом (1.54 г, 7.32 ммоль), и смесь перемешивали 48 часов при 110°C. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали, промывали диэтиловым простым эфиром и этилацетатом и сушили под высоким вакуумом. Затем твердое вещество очищали на силикагеле (элюент: дихлорметан/метанол/муравьиная кислота 100/10/1 - 100/30/1). Фракции продукта объединяли, выпаривали, и остаток сушили под высоким вакуумом. Получали 313 мг (100 % чистота, 13 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 3): $R_t = 0.45$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M-Cl]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.605 (16.00), 2.828 (5.30), 2.840 (5.41), 2.862 (7.91), 2.874 (7.81), 3.943 (3.52), 3.957 (6.36), 3.971 (3.94), 4.370 (2.38), 4.384 (5.06), 4.398 (4.49), 4.412 (1.58), 6.652 (1.30), 6.672 (2.25), 6.685 (1.17), 6.691 (1.14), 6.751 (1.69), 6.841 (2.93), 6.847 (2.78), 7.845 (2.28), 7.856 (3.86), 7.868 (12.91), 7.877 (13.37), 7.888 (3.90), 7.899 (2.22), 7.976 (2.93), 7.994 (2.85), 8.205 (11.61), 8.228 (1.84), 8.712 (1.16).

Пример 35А

1-(2-аминоэтил)-2-метил-4-(метиламино)пиридиния хлорид гидрохлорид (1:1:1)



1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-2-метил-4-(метиламино)пиридиния хлорид (310 мг, 934 мкмоль) перемешивали в 1,5 мл концентрированной соляной кислоты (37%-ая в воде) всю ночь при 100°C. Затем добавляли еще 1,5 мл концентрированной соляной кислоты (37%-ая в воде) и снова перемешивали всю ночь при 100°C. Твердое вещество выпадало в осадок при охлаждении. Его отсасывали, промывали водой и отбрасывали. Фильтрат выпаривали, и остаток перекристаллизовывали из тетрагидрофурана/ацетонитрила/метанола. Получали 182 мг (90 % чистота, 74 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): R_t = 0.82 мин; MS (ESIpos): m/z = 166 $[\text{M}-\text{Cl}-\text{HCl}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.07), 0.008 (0.91), 2.518 (2.43), 2.591 (2.46), 2.880 (2.68), 2.892 (2.66), 3.229 (0.62), 3.318 (16.00), 3.324 (9.54), 4.392 (0.56), 4.406 (0.75), 4.420 (0.49), 6.847 (0.78).

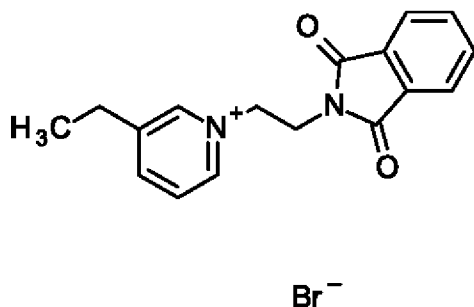
Пример 36А

хлорид (848 мг, 2.56 ммоль) нагревали с возвратом флегмы в 5 мл концентрированной соляной кислоты (37%-ая в воде) всю ночь при 100°C. Твердое вещество осаждалось при охлаждении. Его отфильтровывали и отбрасывали. Фильтрат концентрировали, и остаток перемешивали с тетрагидрофураном. Твердое вещество отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 543 мг (100 % чистота, 89 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (2.58), 1.172 (7.58), 1.190 (16.00), 1.208 (7.59), 2.328 (0.56), 2.670 (0.58), 3.283 (3.50), 3.301 (6.90), 3.332 (5.53), 3.351 (1.33), 4.407 (2.71), 4.420 (3.54), 6.891 (1.65), 6.898 (1.67), 6.909 (1.74), 6.958 (1.93), 6.976 (1.97), 8.130 (1.86), 8.145 (1.52), 8.300 (2.65), 8.317 (2.71), 8.859 (1.14).

Пример 38А

1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-этилпиридиния бромид

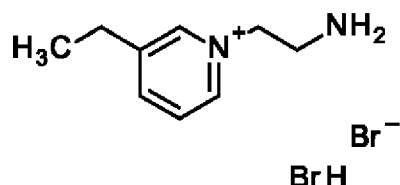


3-Этилпиридин (2.00 г, 18.7 ммоль) растворяли в 20 мл N,N-диметилформамида, смешивали с 2-(2-бромэтил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дионом (4.74 г, 18.7 ммоль), и смесь перемешивали всю ночь при 110°C. N,N-диметилформамид выпаривали на роторном испарителе, и остаток смешивали с метил-трет-бутиловым простым эфиром. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали, промывали метил-трет-бутиловым простым эфиром и сушили под высоким вакуумом. Получали 5,30 г (100 % чистота, 79 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.70$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 282$ $[M-Br]^+$

Пример 39А

1-(2-аминоэтил)-3-этилпиридиния бромидгидробромид (1:1:1)

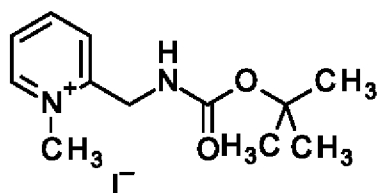


1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-этилпиридиния бромид (5.30 г, 14.7 ммоль) нагревали с возвратом флегмы в 20 мл концентрированной бромистоводородной кислоты (48%-ая в воде) всю ночь при 100°C. Твердое вещество осаждалось при охлаждении. Его отфильтровывали и отбрасывали. Фильтрат концентрировали, и остаток перемешивали с тетрагидрофураном. Твердое вещество отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 3,61 г (79 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.274 (7.42), 1.293 (16.00), 1.312 (7.71), 2.820 (1.89), 2.839 (5.59), 2.858 (5.48), 2.877 (1.77), 3.383 (4.56), 4.861 (2.70), 4.875 (4.27), 4.890 (2.55), 8.127 (3.08), 8.143 (4.28), 8.147 (4.58), 8.162 (4.07), 8.545 (2.44), 8.565 (2.23), 8.924 (2.40), 8.939 (2.31), 9.056 (3.59).

Пример 40А

2-[[трет-Бутоксикарбонил]амино]метил}-1-метилпиридиния иодид

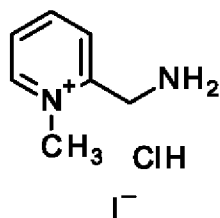


трет-Бутил-(пиридин-2-илметил)карбамат (470 мкл, 2.4 ммоль) и иодметан (180 мкл, 2.9 ммоль) встряхивали в 2,5 мл ацетона в закрытом сосуде всю ночь при 75°C. Реакционную смесь концентрировали, и остаток сушили под высоким вакуумом. Получали 810 мг (96 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (0.87), 0.008 (0.49), 1.366 (0.77), 1.425 (16.00), 1.487 (0.99), 2.086 (7.32), 2.519 (0.50), 4.290 (12.40), 4.583 (2.42), 4.597 (2.27), 7.887 (0.89), 7.898 (1.23), 7.918 (0.92), 7.988 (0.61), 8.006 (1.06), 8.022 (0.62), 8.551 (0.64), 8.570 (1.10), 8.590 (0.54), 8.972 (1.38), 8.987 (1.31).

Пример 41А

2-(Аминометил)-1-метилпиридиния иодидгидрохлорид (1:1:1)



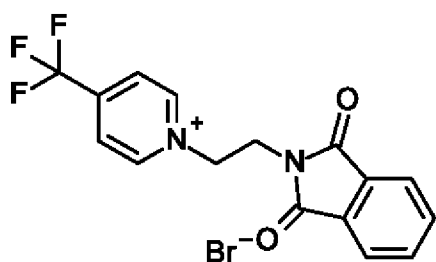
2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-1-метилпиридиния иодид (810 мг, 2.31 ммоль) растворяли в 24 мл дихлорметана, смешивали с соляной кислотой в

диоксане (5.8 мл, 4.0 М, 23 ммоль) и перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и остаток смешивали с дихлорметаном. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали, промывали дихлорметаном и сушили под высоким вакуумом. Получали 627 мг (100 % чистота, 95% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.25$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 123$ $[M-I-HCl]^+$

Пример 42А

1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-4-(трифторметил)пиридиния бромид

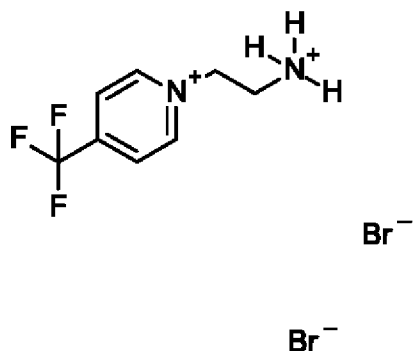


4-(Трифторметил)пиридин (310 мкл, 2.7 ммоль) растворяли в 10 мл N,N-диметилформамида, смешивали с 2-(2-бромэтил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (677 мг, 2.66 ммоль) и перемешивали 72 часа при 110°C. Реакционную смесь концентрировали, масляный остаток смешивали с метил-трет-бутиловым простым эфиром и снова концентрировали. Твердый остаток смешивали с метил-трет-бутиловым простым эфиром, твердое вещество отфильтровывали, промывали метил-трет-бутиловым простым эфиром и сушили под высоким вакуумом. Получали 390 мг (100 % чистота, 36 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 3): $R_t = 0.45$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 321$ $[M-Br]^+$

Пример 43А

1-(2-аммониоэтил)-4-(трифторметил)пиридиния бромид



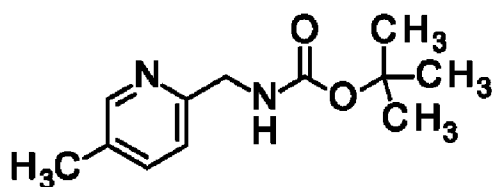
1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-4-

(трифторметил)пиридиния бромид (390 мг, 972 мкмоль) нагревали с возвратом флегмы в 5 мл концентрированной бромистоводородной кислоты (48%-ая в воде) всю ночь при 100°C. Твердое вещество осаждалось при охлаждении. Его отфильтровывали и отбрасывали. Фильтрат концентрировали. Остаток перемешивали с тетрагидрофураном, твердое вещество отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 181 мг (100 % чистота, 53 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.329 (0.77), 2.671 (0.69), 3.584 (9.46), 5.002 (10.26), 8.043 (6.71), 8.789 (15.09), 8.805 (16.00), 9.428 (11.27), 9.442 (10.28).

Пример 44А

трет-Бутил-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]карбамат



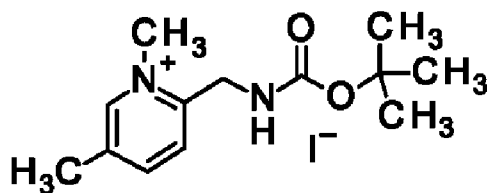
1-(5-метилпиридин-2-ил)метанамин (150 мг, 1.23 ммоль) растворяли в 4,1 мл раствора едкого натра (1Н в воде), при 0°C смешивали с ди-трет-

бутилдикарбонатом (340 мкл, 1.5 ммоль), и перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь смешивали с этилацетатом и дважды промывали водой и один раз насыщенным раствором NaCl. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (10 г Biotage Snap Cartridge Ultra®; Biotage-Isolera-One®; CH/EE-градиент, DC: CH/EE 1/1). Фракции продукта объединяли, выпаривали, и остаток сушили под высоким вакуумом. Получали 168 мг (100 % чистота, 62 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 3): $R_t = 0.50$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 223$ $[M+H]^+$

Пример 45А

2-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-1,5-диметилпиридиния иодид

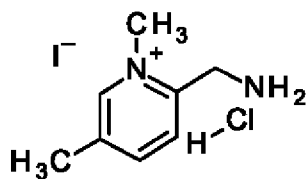


трет-Бутил-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]карбамат (372 мг, 78 % чистота, 1.31 ммоль) и иодметан (98 мкл, 1.6 ммоль) встряхивали в 1,6 мл ацетона в закрытом сосуде всю ночь при 75°C. Реакционный раствор концентрировали, остаток трижды выпаривали с ацетонитрилом и сушили под высоким вакуумом. Получали 597 мг (98 % чистота, 123 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.66$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 237$ $[M-I]^+$

Пример 46А

2-(Аминометил)-1,5-диметилпиридиния иодид гидрохлорид (1:1:1)

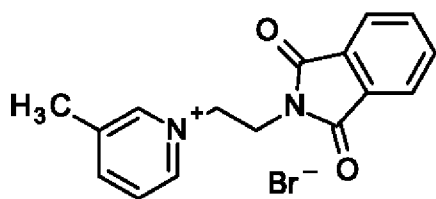


2-[[трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-1,5-диметилпиридиния иодид (597 мг, 1.64 ммоль) смешивали с соляной кислотой в диоксане (4.1 мл, 4.0 М, 16 ммоль), и смесь перемешивали в течение часа при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали, остаток трижды выпаривали с ацетонитрилом и сушили под высоким вакуумом. Получали 483 мг (95 % чистота, 93 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.67$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 137$ $[M-I-HCl]^+$

Пример 47А

1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-метилпиридиния бромид



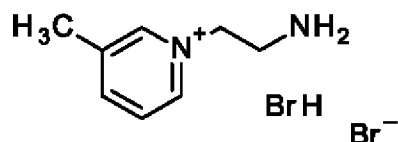
3-метилпиридин (2.00 г, 21.5 ммоль) растворяли в 20 мл N,N-диметилформамида, смешивали с 2-(2-бромэтил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дионом (5.46 г, 21.5 ммоль), и смесь перемешивали всю ночь при 110°C. N,N-диметилформамид выпаривали на роторном испарителе, и остаток смешивали с метил-трет-бутиловым простым эфиром. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали, промывали метил-трет-бутиловым простым эфиром и сушили под высоким вакуумом. Получали 6,39 г (96 % чистота, 82 % от теоретического выхода) указанного в названии

соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 268$ $[M-Br]^+$

Пример 48А

1-(2-аминоэтил)-3-метилпиридиния бромидгидробромид (1:1:1)

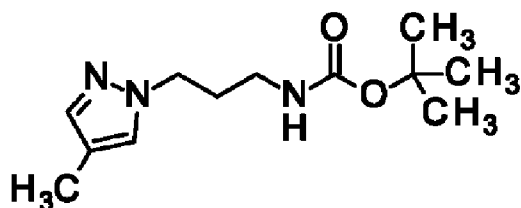


1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-метилпиридиния бромид (6.39 г, 18.4 ммоль) нагревали с возвратом флегмы в 25 мл концентрированной бромистоводородной кислоты (48%-ая в воде) всю ночь при 100°C. Твердое вещество осаждалось при охлаждении. Его отфильтровывали и отбрасывали. Фильтрат концентрировали, и остаток перемешивали с тетрагидрофураном. Удаленное твердое вещество отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 4,55 г (83 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.518 (16.00), 3.544 (1.90), 4.829 (1.79), 4.843 (3.01), 4.857 (1.68), 8.101 (2.52), 8.117 (3.09), 8.121 (3.19), 8.136 (2.60), 8.494 (1.72), 8.514 (1.56), 8.894 (1.57), 8.909 (1.50), 9.016 (2.34).

Пример 49А

трет-Бутил-[3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)пропил]карбамат

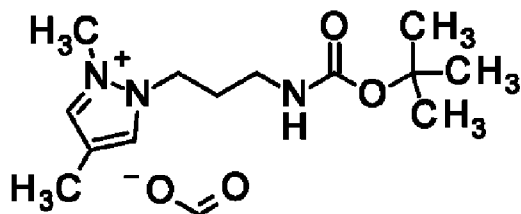


3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)пропан-1-амин (350 мг, 2.51 ммоль) растворяли в 10 мл тетрагидрофурана и охлаждали до 0°C. При этой температуре последовательно добавляли триэтиламин (1.1 мл, 7.5 ммоль), 4-диметиламинопиридин (46.1 мг, 377 мкмоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (610 мкл, 2.6 ммоль) добавляли. Затем реакционной смеси позволяли медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. Реакционную смесь экстрагировали между водой и этилацетатом, органическую фазу промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали, фильтрат концентрировали, и остаток сушили под высоким вакуумом. Получали 537 мг (43 % чистота, 39 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 6): $R_t = 2.18$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 240$ $[M+H]^+$

Пример 50А

1-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил}-2,4-диметил-1Н-пиразол-2-ия формиат

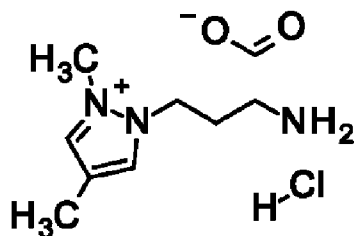


трет-Бутил-[3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)пропил]карбамат (537 мг, 2.24 ммоль; 43% чистота) и иодметан (170 мкл, 2.7 ммоль) встряхивали в 2,7 мл ацетона в закрытом сосуде всю ночь при 75 ° С. Реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 x 40 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции продукта объединяли, выпаривали, и остаток сушили под высоким вакуумом. Получали 403 мг (70 % чистота, 33 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 3): $R_t = 0.41$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 254$ $[M-I]^+$

Пример 51А

1-(3-аминопропил)-2,4-диметил-1Н-пиразол-2-ия формиат гидрохлорид (1:1:1)

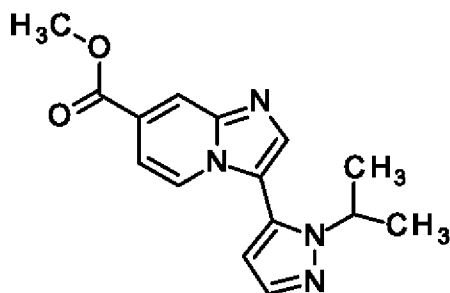


1-{3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пропил}-2,4-диметил-1Н-пиразол-2-ия формиат (403 мг, 1.06 ммоль) смешивали с соляной кислотой в диоксане (2.6 мл, 4.0 М, 11 ммоль) и перемешивали 3,5 часа при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали, остаток еще трижды выпаривали с ацетонитрилом и сушили под высоким вакуумом. Получали 331 мг (98 % чистота, 97 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.24$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 154$ $[M-I-HCl]^+$

Пример 52А

Метил-3-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат



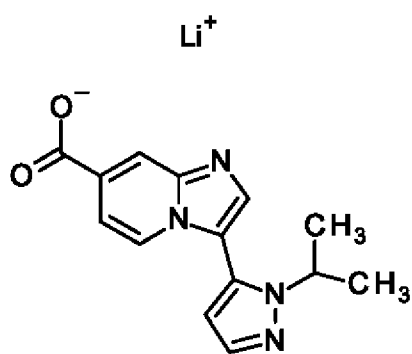
В атмосфере аргона метил-3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (200 мг,

662 мкмоль), (1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)борную кислоту (122 мг, 795 мкмоль) и карбонат калия (302 мг, 2.2 ммоль) растворяли в 4 мл диоксана, и смесь дегазировали аргоном 10 минут. Затем [1,1-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладия-дихлорметан-комплекс (27.0 мг, 33.1 мкмоль) добавляли, и реакцию смесь перемешивали всю ночь при 110°C. Смесь концентрировали, остаток растворяли в этилацетате и промывали водой и насыщенным раствором NaCl. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (10 г Biotage Snap Cartridge Ultra®; Biotage-Isolera-One®; CH/EE-градиент 12% EE-100% EE; поток: 36 мл/мин; DC: CH/EE 1/1). Фракции, содержащие продукт, концентрировали, и остаток сушили под высоким вакуумом. Получали 80 мг (89 % чистота, 38 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.36$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 285$ $[M+H]^+$

Пример 53А

Лития 3-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат

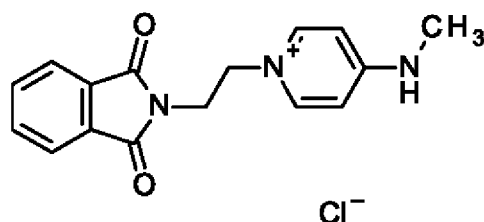


Метил-3-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (80.0 мг, 89 % чистота, 250 мкмоль) растворяли в 5 мл тетрагидрофурана/воды 3:1, смешивали с гидроксидом лития (12.0 мг, 500 мкмоль) и перемешивали 1,5 часа при 60°C. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в ацетонитриле/воде и лиофилизировали. Получали 90 мг (100 % чистота, 130 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.356 (15.82), 1.373 (16.00), 4.352 (0.43), 4.368 (1.10), 4.385 (1.48), 4.401 (1.09), 4.418 (0.43), 6.606 (3.63), 6.611 (3.85), 7.449 (1.57), 7.468 (1.66), 7.674 (0.65), 7.700 (3.24), 7.704 (3.36), 7.765 (4.34), 7.988 (3.46), 8.004 (1.93).

Пример 54А

1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-4-(метиламино)пиридиния хлорид



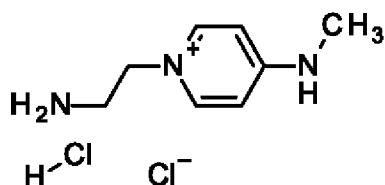
N-метилпиридин-4-амин (1.00 г, 9.25 ммоль) растворяли в 10 мл N,N-диметилформамида, смешивали с 2-(2-хлорэтил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дионом (1.94 г, 9.25 ммоль), и смесь перемешивали всю ночь при 110°C. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали, промывали метил-трет-бутиловым простым эфиром и сушили под высоким вакуумом. Получали 1.99 г (100 % чистота, 68 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.67$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 282$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.857 (16.00), 2.867 (15.78), 3.981 (3.82), 3.991 (4.85), 4.002 (3.96), 4.357 (4.07), 4.368 (4.70), 4.378 (3.51), 6.801 (2.60), 6.806 (2.94), 6.816 (2.64), 6.821 (2.88), 6.882 (3.22), 6.888 (2.82), 6.897 (3.19), 6.903 (2.74), 7.835 (2.94), 7.840 (2.53), 7.844 (4.04), 7.848 (5.05), 7.853 (12.68), 7.861 (12.85), 7.866 (5.22), 7.871 (3.90), 7.874 (2.34), 7.879 (2.71), 8.141 (3.12), 8.145 (3.18), 8.156 (3.02), 8.160 (3.03), 8.350 (2.91), 8.353 (2.83), 8.365 (2.82), 8.368 (2.70), 9.077 (2.07), 9.087 (2.03).

Пример 55А

1-(2-аминоэтил)-4-(метиламино)пиридиния хлорид гидрохлорид (1:1:1)

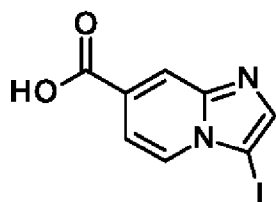


1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-4-(метиламино)пиридиния хлорид (16.0 г, 50.2 ммоль) перемешивали 2 дня в 100 мл концентрированной соляной кислоты при 100°C. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали и отбрасывали. Фильтрат концентрировали, и остаток перемешивали с тетрагидрофураном. Твердое вещество отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 12 г (100 % чистота, 106 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.892 (15.95), 2.904 (16.00), 3.286 (3.87), 3.299 (3.90), 4.462 (4.14), 4.477 (7.20), 4.491 (3.94), 6.910 (2.46), 6.917 (3.11), 6.928 (2.52), 6.935 (3.26), 6.962 (2.92), 6.968 (2.48), 6.980 (2.92), 6.986 (2.51), 8.188 (3.45), 8.206 (3.36), 8.384 (3.46), 8.402 (3.34), 8.575 (3.87), 9.081 (1.81).

Пример 56А

3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновая кислота



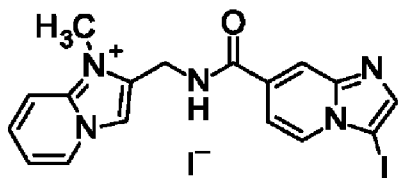
Метил-3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (1.00 г, 3.31 ммоль)

растворяли 20 мл тетрагидрофурана, смешивали с раствором гидроксида лития (6.6 мл, 1.0 М, 6.6 ммоль), и смесь перемешивали два часа при комнатной температуре. Тетрагидрофуран выпаривали на роторном испарителе, и подкисляли водный остаток 4 Н соляной кислотой (рН 3). Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали, промывали ацетонитрилом и сушили под высоким вакуумом. Из фильтрата далее выпадало в осадок твердое вещество. Его отсасывали, промывали ацетонитрилом и сушили под высоким вакуумом. В общем получали 743 мг (100 % чистота, 78 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.67$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 288$ $[M+H]^+$

Пример 57А

2-({[(3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)карбонил]амино}метил)-1-метилимидазо[1,2-а]пиридин-1-ия иодид

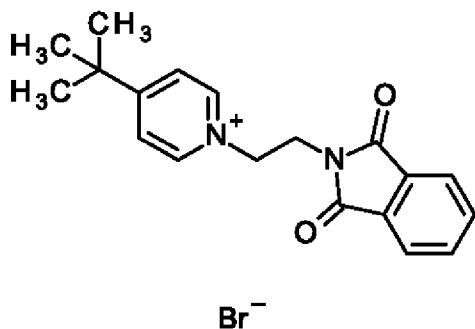


3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновая кислота (81.4 мг, 283 мкмоль) растворяли в 2 мл дихлорметана, смешивали с 2-(аминометил)-1-метилимидазо[1,2-а]пиридин-1-ия иодид гидрохлоридом (1:1:1) (92.0 мг, 283 мкмоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (81.3 мг, 424 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (104 мг, 848 мкмоль), и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали, промывали дихлорметаном и сушили под высоким вакуумом. Получали 121 мг (100 % чистота, 99 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.71$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 432$ $[M-I]^+$

Пример 58А

4-трет-Бутил-1-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)этил]пиридиния
бромид

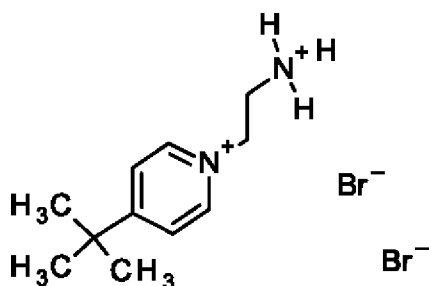


4-трет-бутилпиридин (540 мкл, 3.7 ммоль) растворяли в 5 мл N,N-диметилформамида, смешивали с 2-(2-бромэтил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дионом (940 мг, 3.70 ммоль) и перемешивали всю ночь при 110°C. Реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе, остаток смешивали с метил-трет-бутиловым простым эфиром и снова концентрировали. Остаток 48 часов сушили под высоким вакуумом и затем снова смешивали с метил-трет-бутиловым простым эфиром и концентрировали. Наконец остаток перемешивали с тетрагидрофураном, твердое вещество отсасывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 1,06 г (100 % чистота, 74 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.95$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 309$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$

Пример 59А

1-(2-аммониоэтил)-4-трет-бутилпиридиния бромид



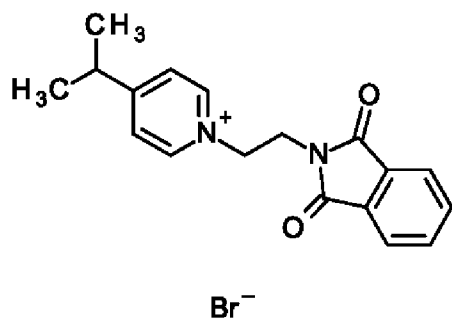
4-трет-Бутил-1-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)этил]пиридиния бромид (1.06 г, 2.72 ммоль) перемешивали 14 мл концентрированной бромистоводородной кислоты (48%-ая в воде) в течение 48 часов при 100°C. Твердое вещество выпадало в осадок при охлаждении. Его отфильтровывали, отбрасывали, и фильтрат концентрировали. Остаток перемешивали с тетрагидрофураном, твердое вещество отсасывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 799 мг (100 % чистота, 86 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 3): $R_t = 0.14$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 179$ $[M-H-2Br]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.381 (16.00), 3.522 (0.54), 4.808 (0.43), 4.823 (0.66), 4.837 (0.40), 8.075 (0.41), 8.241 (1.13), 8.258 (1.18), 8.956 (0.88), 8.973 (0.81).

Пример 60А

1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)этил]-4-изопропилпиридиния бромид

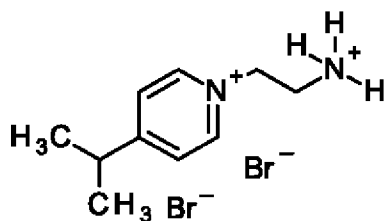


4-Изопропилпиридин (500 мг, 4.13 ммоль) растворяли в 5,5 мл N,N-диметилформамида, смешивали с 2-(2-бромэтил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дионом (1.05 г, 4.13 ммоль) и перемешивали всю ночь при 110°C. Реакционную смесь концентрировали на ротаторном испарителе, остаток смешивали с метил-трет-бутиловым простым эфиром, отфильтровывали и сушили под высоким вакуумом. Получали 1,28 г (93 % чистота, 77 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.83$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 295$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$

Пример 61А

1-(2-аммониоэтил)-4-изопропилпиридиния бромид



1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)этил]-4-изопропилпиридиния бромид (1.28 г, 3.41 ммоль) растворяли в 18 мл концентрированной бромистоводородной кислоты (48%-ая в воде) и перемешивали 48 часов при 100°C. Твердое вещество выпадало в осадок при охлаждении. Его отфильтровывали, отбрасывали, и фильтрат концентрировали. Остаток перемешивали с тетрагидрофураном, отфильтровывали, промывали

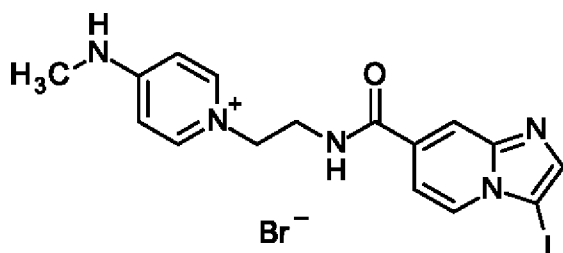
тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 920 мг (95 % чистота, 79 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 3): $R_t = 0.14$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 166$ $[M-HBr-Br]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.43), 1.288 (15.93), 1.305 (16.00), 3.220 (0.92), 3.237 (1.20), 3.254 (0.88), 3.376 (1.32), 4.793 (1.41), 4.807 (2.21), 4.822 (1.33), 8.070 (1.24), 8.135 (3.54), 8.152 (3.67), 8.943 (2.76), 8.959 (2.56).

Пример 62А

1-(2-{[(3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)карбонил]амино}этил)-4-(метиламино)пиридиния бромид



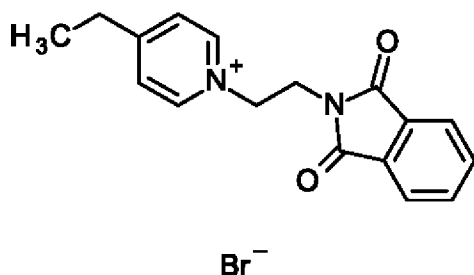
3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (550 мг, 1.91 ммоль) и 1-(2-аминоэтил)-4-(метиламино)пиридиния бромидгидробромид (1:1:1) (657 мг, 2.10 ммоль) растворяли в 30 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (549 мг, 2.86 ммоль) и 4-диметиламинопиридином (700 мг, 5.73 ммоль) и перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь наносили на Isolute® и очищали с применением хроматографии на силикагеле (28 г Snap Cartridge KP-NH Biotage®; Biotage-Isolera-One®; градиент дихлорметан/метанол, 10% метанола - 40% метанола). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и сушили под высоким вакуумом. Получали 797 мг (95 % чистота, 79 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.68$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 422$ $[M-Br]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.950 (1.15), 0.968 (2.48), 0.986 (1.39), 1.116 (0.45), 1.453 (0.54), 1.470 (0.82), 1.488 (0.58), 2.107 (7.82), 2.136 (0.45), 2.163 (0.59), 2.181 (0.96), 2.199 (0.50), 2.861 (15.62), 2.873 (16.00), 2.943 (10.33), 2.965 (1.51), 2.982 (1.52), 2.997 (0.96), 3.040 (1.42), 3.122 (0.68), 3.162 (1.20), 3.176 (1.24), 3.226 (2.11), 3.706 (4.43), 3.718 (4.65), 3.732 (2.16), 4.304 (3.83), 4.318 (5.58), 4.330 (3.64), 5.756 (0.75), 6.571 (0.92), 6.574 (0.83), 6.587 (1.01), 6.810 (2.49), 6.817 (3.46), 6.828 (2.44), 6.835 (3.81), 6.848 (3.50), 6.854 (2.40), 6.866 (3.32), 6.873 (2.57), 7.361 (3.69), 7.364 (4.05), 7.379 (3.74), 7.382 (4.20), 7.872 (11.63), 8.081 (8.11), 8.106 (3.63), 8.293 (3.37), 8.310 (3.37), 8.395 (5.54), 8.413 (5.27), 8.599 (2.60), 8.611 (2.48), 8.852 (1.67), 8.866 (3.40), 8.881 (1.72).

Пример 63А

1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-4-этилпиридиния бромид

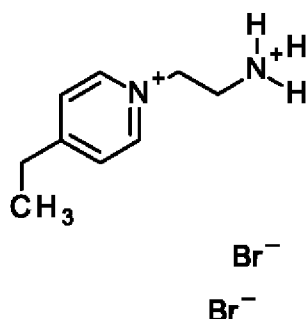


4-этилпиридин (530 мкл, 4.7 ммоль) растворяли в 6 мл N,N-диметилформамида, смешивали с 2-(2-бромэтил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дионом (1.19 г, 4.67 ммоль) и перемешивали всю ночь при 110°C. Реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе, и остаток смешивали с метил-трет-бутиловым простым эфиром. Твердое вещество отсасывали, промывали метил-трет-бутиловым простым эфиром и сушили под высоким вакуумом. Получали 1,35 г (85 % чистота, 68 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 3): $R_t = 0.44$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 281$ $[M-Br]^+$

Пример 64А

1-(2-аммониоэтил)-4-этилпиридиния бромид

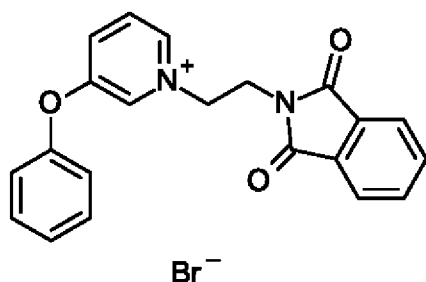


1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-4-этилпиридиния бромид (1.35 г, 3.74 ммоль) перемешивали в 21 мл концентрированной бромистоводородной кислоты (48%-ая в воде) 48 часа при 100°C. Твердое вещество выпадало в осадок при охлаждении. Его отфильтровывали, и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток перемешивали с тетрагидрофураном, твердое вещество отсасывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 1,11 г (95 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.05), 0.008 (1.05), 1.262 (7.42), 1.281 (16.00), 1.300 (7.52), 2.731 (7.67), 2.772 (0.63), 2.891 (9.39), 2.907 (1.82), 2.926 (5.16), 2.945 (5.01), 2.964 (1.57), 3.412 (0.54), 3.485 (1.27), 3.500 (2.39), 3.514 (2.45), 3.526 (1.50), 3.542 (0.93), 3.560 (0.43), 3.637 (0.49), 3.652 (0.87), 3.668 (0.43), 3.971 (1.82), 4.782 (2.02), 4.797 (3.46), 4.810 (1.96), 7.953 (1.42), 8.049 (1.89), 8.089 (5.82), 8.106 (5.78), 8.914 (3.80), 8.930 (3.70).

Пример 65А

1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-феноксипиридиния бромид



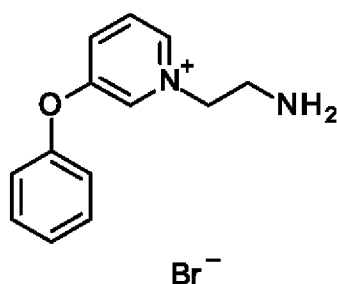
3-Феноксипиридин (500 мг, 2.92 ммоль) растворяли 3,8 мл N,N-диметилформамида, смешивали с 2-(2-бромэтил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дионом (742 мг, 2.92 ммоль) и перемешивали 48 часов при 110°C. Реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе, и остаток смешивали с метил-трет-бутиловым простым эфиром. Метил-трет-бутиловый простой эфир декантировали, и остаток сушили под высоким вакуумом. Получали 1,1 г (78 % чистота, 69 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.95$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 345$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.106 (0.80), 2.328 (0.49), 2.670 (0.44), 2.731 (1.84), 2.766 (0.46), 2.778 (0.44), 2.891 (2.16), 3.853 (0.74), 3.866 (1.03), 3.880 (0.59), 3.932 (0.49), 4.153 (2.44), 4.165 (3.19), 4.177 (2.57), 4.311 (0.54), 4.325 (0.93), 4.338 (0.55), 4.819 (2.60), 4.831 (3.18), 4.843 (2.32), 7.064 (0.70), 7.083 (0.80), 7.107 (4.54), 7.126 (5.46), 7.129 (4.33), 7.197 (0.44), 7.258 (1.22), 7.276 (2.98), 7.295 (1.95), 7.395 (3.84), 7.416 (4.99), 7.434 (3.42), 7.450 (0.48), 7.831 (1.77), 7.848 (1.63), 7.857 (1.39), 7.863 (2.38), 7.866 (2.64), 7.878 (16.00), 7.903 (1.24), 8.115 (1.83), 8.129 (1.93), 8.136 (2.26), 8.151 (2.24), 8.165 (0.97), 8.313 (1.99), 8.318 (1.92), 8.335 (1.56), 8.340 (1.62), 8.371 (0.60), 8.382 (0.74), 8.992 (2.61), 9.008 (2.49), 9.215 (3.17).

Пример 66А

1-(2-аминоэтил)-3-феноксипиридиния бромид

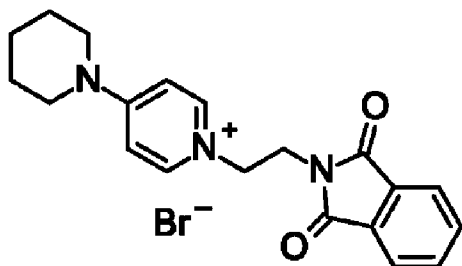


1-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)этил]-3-феноксипиридиния бромид (1.10 г, 2.59 ммоль) перемешивали в 14 мл концентрированной бромистоводородной кислоты (48%-ая в воде) в течение 48 часов при 100°C. Твердое вещество выпадало в осадок при охлаждении. Его отфильтровывали, и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток перемешивали с метанолом/тетрагидрофураном, твердое вещество отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 593 мг (78 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.150 (0.75), 0.146 (0.60), 1.760 (0.99), 2.328 (0.99), 2.367 (1.04), 2.670 (0.97), 2.710 (0.91), 2.773 (0.63), 2.864 (0.52), 3.531 (7.25), 3.601 (0.99), 3.634 (0.60), 3.650 (1.14), 4.855 (10.05), 6.971 (0.78), 7.098 (0.97), 7.226 (0.80), 7.265 (13.82), 7.285 (16.00), 7.338 (3.84), 7.356 (8.82), 7.375 (5.30), 7.527 (11.00), 7.547 (14.84), 7.567 (7.68), 7.876 (1.08), 8.048 (6.30), 8.169 (4.92), 8.184 (5.20), 8.191 (7.94), 8.206 (8.17), 8.257 (6.68), 8.281 (3.99), 8.829 (5.54), 8.842 (5.33), 9.055 (9.73).

Пример 67А:

1-[2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-4-(пиперидин-1-ил)пиридиния бромид

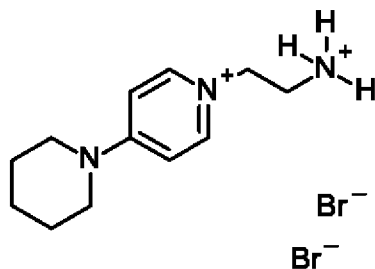


4-(пиперидин-1-ил)пиридин (500 мг, 3.08 ммоль) растворяли в 4 мл N,N-диметилформамида, 2-(2-бромэтил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (783 мг, 3.08 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали всю ночь при 110°C. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывали, промывали метил-трет-бутиловым простым эфиром и сушили под высоким вакуумом. Получали 692 мг (100 % чистота, 54 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.96$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 336$ $[M-Br]^+$

Пример 68А:

1-(2-аммониоэтил)-4-(пиперидин-1-ил)пиридиния бромид



1-[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-4-(пиперидин-1-

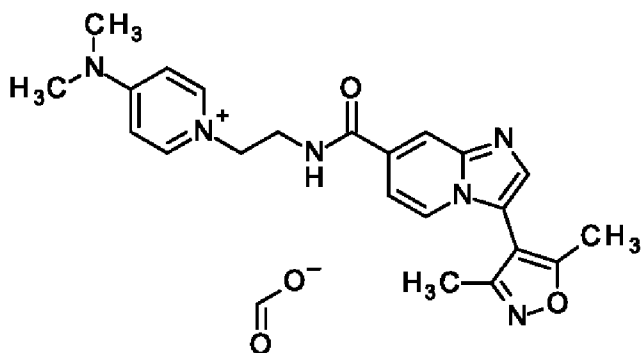
ил)пиридиния бромид (690 мг, 1.66 ммоль) перемешивали в 9 мл бромистоводородной кислоты (48 %-ая) 3 часа при 100°C. Твердое вещество осаждалось при охлаждении. Его отфильтровывали и отбрасывали. Фильтрат концентрировали, и остаток перемешивали с тетрагидрофураном. Твердое вещество отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Твердое вещество снова растворяли в 9 мл бромистоводородной кислоты (48%-ая) и перемешивали при 110 °в течение 1,5 дней. Затем осажденное твердое вещество отфильтровывали и выбрасывали. Фильтрат концентрировали, и остаток перемешивали с тетрагидрофураном. Твердое вещество отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и сушили под высоким вакуумом. Получали 390 мг (64 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (2.18), 0.008 (2.12), 1.596 (12.04), 1.605 (10.17), 1.689 (5.81), 1.701 (5.76), 3.333 (5.34), 3.346 (5.36), 3.479 (2.67), 3.542 (0.88), 3.695 (12.37), 3.708 (16.00), 3.722 (12.32), 4.367 (5.26), 4.382 (9.20), 4.396 (4.81), 7.280 (13.14), 7.300 (13.63), 8.011 (5.15), 8.207 (10.12), 8.225 (9.57).

ПРИМЕРЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ:

Пример 1

4-(Диметиламино)-1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]пиридиния формиат



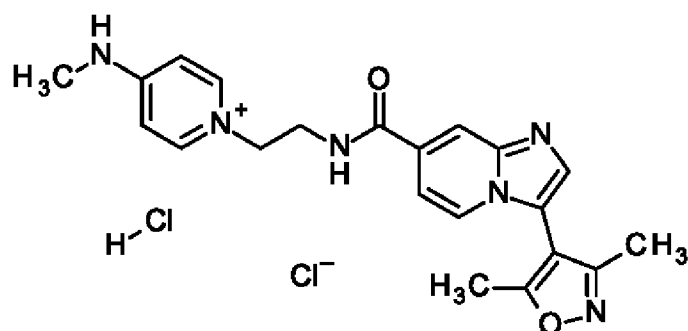
3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (50.0 мг, 194 мкмоль) и 1-(2-аминоэтил)-4-(диметиламино)пиридиния бромидгидробромид (1:1:1) (63.6 мг, 194 мкмоль) растворяли в 5 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (55.9 мг, 292 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (71.2 мг, 583 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выпаривали, и остаток непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и лиофилизировали в течение ночи из ацетонитрила/воды. Получали 50 мг (56% от теоретического выхода, 98% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.63$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 405$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.114 (10.41), 2.323 (10.60), 3.155 (16.00), 3.748 (1.56), 3.760 (1.60), 4.405 (1.64), 7.005 (2.22), 7.023 (2.22), 7.304 (0.94), 7.321 (0.91), 7.860 (2.03), 8.207 (2.56), 8.339 (1.60), 8.508 (1.17).

Пример 2

1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния хлорид гидрохлорид (1:1:1)



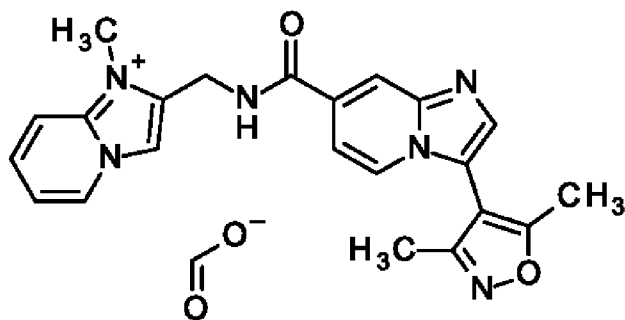
1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния формиат (500 мг, 1.15 ммоль) растворяли в 1,1 мл 4 Н водной соляной кислоте и перемешивали 5 минут. Реакционную смесь затем выпаривали. Процесс проводился четыре раза. Остаток растворяли в 5 мл воды и лиофилизировали. Получали 507 мг (96% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M-HCl-Cl]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.173 (15.69), 2.395 (16.00), 2.854 (5.59), 2.866 (5.59), 3.757 (0.80), 3.770 (1.79), 3.783 (1.85), 3.796 (0.88), 4.404 (1.51), 4.416 (2.17), 4.428 (1.38), 6.837 (1.00), 6.843 (1.21), 6.855 (1.07), 6.862 (1.24), 6.917 (0.98), 6.934 (0.97), 7.801 (1.01), 7.814 (0.74), 8.182 (1.32), 8.200 (1.30), 8.379 (1.33), 8.397 (1.32), 8.522 (3.44), 8.635 (1.76), 8.653 (1.67), 9.061 (0.52), 9.732 (0.62).

Пример 3

2-[(3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)метил]-1-метиимидазо[1,2-а]пиридин-1-ия формиат



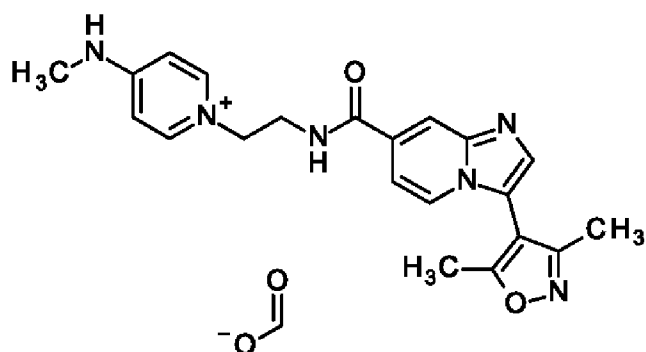
3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (50.0 мг, 194 мкмоль) и 2-(Аминометил)-1-метилямидазо[1,2-а]пиридин-1-ияйодид гидрохлорид (1:1:1) (63.3 мг, 194 мкмоль) растворяли в 5 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (55.9 мг, 292 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (71.2 мг, 583 мкмоль), и смесь перемешивали в течение часа при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и лиофилизировали в течение ночи из ацетонитрила/воды. Получали 55 мг (62% от теоретического выхода, 99% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 401$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.007 (0.47), 1.563 (0.49), 2.116 (1.11), 2.124 (16.00), 2.146 (0.71), 2.325 (0.96), 2.333 (15.60), 3.495 (0.42), 3.898 (0.49), 4.073 (13.30), 4.856 (2.06), 4.866 (1.99), 7.442 (1.17), 7.445 (1.18), 7.457 (1.15), 7.460 (1.13), 7.522 (0.76), 7.535 (1.49), 7.549 (0.80), 7.884 (4.49), 8.007 (0.79), 8.025 (1.04), 8.040 (0.88), 8.206 (1.72), 8.225 (1.36), 8.262 (1.61), 8.277 (1.50), 8.352 (2.28), 8.427 (1.67), 8.546 (1.75), 8.899 (1.07), 8.912 (1.03), 10.079 (0.51), 10.089 (0.91), 10.100 (0.48).

Пример 4

1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния формиат



Способ получения 1:

3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (865 мг, 3.36 ммоль) растворяли в 10 мл дихлорметана, смешивали с 1-(2-аммониоэтил)-4-(метиламино)пиридиния бромидом (1.16 г, 3.70 ммоль), 4-диметиламинопиридином (1.23 г, 10.1 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (967 мг, 5.04 ммоль), и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (110 г Biotage NH-Snap Cartridge[®]; Biotage-Isolera-One[®]; градиент дихлорметан/метанол, 2% метанола - 40% метанола; поток: 100 мл/мин). Фракции продукта объединяли и выпаривали. Затем неочищенный продукт растворяли в 10 мл воды/ацетонитрила, смешивали с 3 мл муравьиной кислоты и перемешивали в течение 20 мин. Смесь очищали несколькими порциями с помощью препаративной ВЬЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Были получены две фракции, содержащие продукт. Первую фракцию, содержащую продукт, выпаривали и лиофилизировали. Получали 167 мг (11% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 391 [M-HCO_2]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.114 (15.52), 2.323 (16.00), 2.854 (6.29), 3.714 (2.38), 3.725 (2.45), 4.332 (2.60), 6.835 (1.27), 6.854 (0.92), 6.886 (0.97), 7.290 (1.24), 7.304 (1.20), 7.863 (2.79), 8.119 (1.21), 8.177 (1.95), 8.217 (1.27), 8.228 (1.17), 8.312 (1.39), 8.329 (1.31), 8.541 (1.49).

Вторую фракцию, содержащую продукт, выпаривали, растворяли в 10 мл ацетонитрила/воды, смешивали с 3 мл муравьиной кислоты и перемешивали в течение 1 ч. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали и лиофилизировали. Получали 360 мг (25% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.62$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[\text{M} - \text{HCO}_2]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.116 (15.89), 2.325 (16.00), 2.857 (5.52), 2.869 (5.49), 3.700 (1.07), 3.714 (2.07), 3.726 (2.13), 3.740 (1.12), 4.316 (1.56), 4.330 (2.23), 4.342 (1.44), 6.842 (1.29), 6.856 (2.89), 6.873 (1.11), 7.274 (1.48), 7.277 (1.50), 7.295 (1.54), 7.866 (3.76), 8.105 (1.38), 8.123 (1.24), 8.164 (2.85), 8.222 (1.71), 8.240 (1.61), 8.310 (1.37), 8.327 (1.27), 8.449 (1.14), 8.922 (0.42), 9.085 (0.53).

Способ получения 2:

Стадия 1: Загрузка ионообменников:

90 мл хлоридной формы Amberlite IRA 410 помещали в пустой картридж. К ионообменнику добавили 500 мл 1 М водного раствора формиата натрия, а затем 500 мл воды.

Стадия 2: Обмен хлорид/формиат:

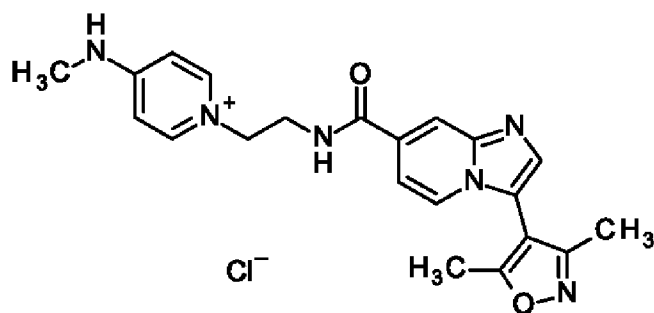
1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния хлорид (1.00 г, 2.34 ммоль) растворяли в 3 мл воды и пропускали через ионообменник, описанный на стадии 1. Ионообменник промывали 250 мл воды, объединенные фильтраты концентрировали и сушили в высоком вакууме. Остаток делили на три части и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции продукта объединяли, концентрировали и лиофилизировали. Получали 787 мг (100 % чистота, 77 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.59$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.115 (15.84), 2.324 (16.00), 2.856 (4.73), 2.868 (4.74), 3.698 (0.94), 3.712 (1.91), 3.724 (1.98), 3.738 (0.99), 4.311 (1.51), 4.325 (2.18), 4.337 (1.40), 6.842 (1.55), 6.853 (2.27), 6.860 (1.64), 7.272 (1.35), 7.290 (1.40), 7.864 (3.67), 8.100 (1.35), 8.118 (1.15), 8.161 (2.47), 8.220 (1.44), 8.238 (1.40), 8.306 (1.26), 8.323 (1.24), 8.440 (1.95).

Пример 5:

1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния хлорид



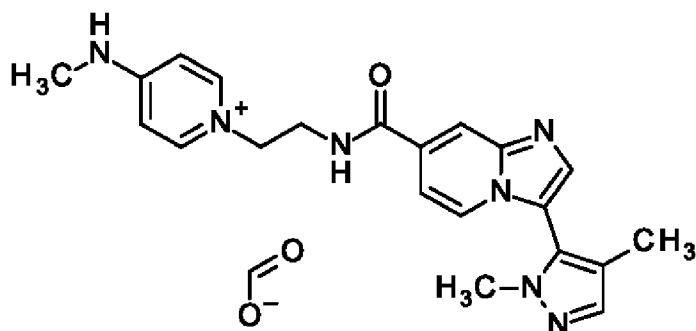
Натрия 3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (2.97 г, 10.64 ммоль) и 1-(2-аммониоэтил)-4-(метиламино)пиридиния дихлорид (2.38 г, 10.64 ммоль) растворяли в 30 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (3.09 г, 16.1 ммоль) и 4-диметиламинопиридином (3.90 г, 31.9 ммоль), и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь наносили на Isolute® и очищали с использованием колоночной хроматографии (375 г Biotage Snap Cartridge KP-NH®; Biotage-Isolera-One®; градиент дихлорметан/метанол, 5% метанола - 40% Метанола; поток: 150 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали. Остаток растворяли в воде и лиофилизировали. Получали 2.55 г (100 % чистота, 56 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 391 [M-Cl]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.118 (15.72), 2.327 (16.00), 2.861 (11.94), 2.943 (0.44), 3.323 (1.28), 4.336 (1.43), 4.349 (2.05), 4.361 (1.30), 6.845 (1.22), 6.864 (2.11), 6.887 (1.07), 7.290 (1.49), 7.293 (1.39), 7.307 (1.50), 7.311 (1.44), 7.868 (5.44), 8.119 (1.20), 8.137 (1.24), 8.190 (2.69), 8.223 (2.08), 8.241 (1.97), 8.319 (1.35), 8.337 (1.24), 9.027 (0.44).

Пример 6

1-[2-({[3-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния формиат



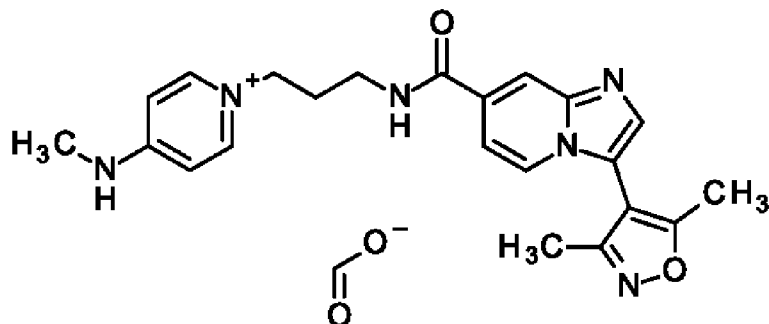
3-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (59.0 мг, 230 мкмоль) и 1-(2-аммониоэтил)-4-(метиламино)пиридиния бромид (72.1 мг, 230 мкмоль) растворяли в 5 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (66.2 мг, 345 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (84.4 мг, 691 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Реакционную смесь выпаривали, и остаток непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали. Получали 41 мг (39% от теоретического выхода, 96% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.66$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 390$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.95), 0.008 (0.79), 1.069 (0.58), 1.872 (14.04), 2.103 (0.48), 2.144 (0.44), 2.860 (4.76), 3.637 (0.99), 3.652 (16.00), 3.717 (1.54), 3.729 (1.59), 3.901 (0.52), 4.315 (1.25), 4.329 (1.85), 4.341 (1.16), 6.839 (1.01), 6.856 (1.95), 6.874 (0.87), 6.880 (0.79), 7.316 (1.27), 7.334 (1.33), 7.508 (3.86), 7.980 (4.00), 8.046 (1.62), 8.064 (1.52), 8.112 (1.07), 8.129 (1.06), 8.205 (2.13), 8.312 (1.17), 8.330 (1.09), 8.557 (2.73), 9.144 (0.41).

Пример 7

1-[3-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)пропил]-4-(метиламино)пиридиния формиат



3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (50.0 мг, 194 мкмоль) и 1-(3-аминопропил)-4-(метиламино)пиридиния бромидгидробромид (1:1:1) (63.6 мг, 194 мкмоль) растворяли в 5 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорида (55.9 мг, 292 мкмоль) и 4-диметиламинопиридина (71.2 мг, 583 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь выпаривали, и остаток непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Получали 41 мг (44% от теоретического выхода, 95% чистота) указанного в названии соединения.

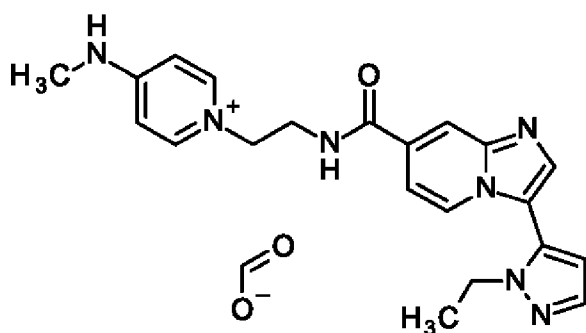
LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.64$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 405$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.035 (0.42), 2.052 (1.54), 2.068 (2.34), 2.085 (1.61), 2.112 (3.08), 2.123 (15.78), 2.152 (0.46), 2.320 (2.82), 2.333 (16.00), 2.849 (6.22), 2.861 (6.05), 3.157 (0.85), 3.300 (0.96), 3.316 (2.41), 3.330 (2.39), 3.346 (0.94), 4.207 (1.77), 4.224 (3.47), 4.241 (1.74), 6.850 (1.17), 6.868 (1.20), 6.912 (1.11), 6.929

(1.14), 7.361 (1.78), 7.381 (1.83), 7.697 (0.70), 7.863 (4.51), 8.163 (1.59), 8.166 (1.67), 8.181 (1.60), 8.184 (1.64), 8.230 (6.07), 8.248 (1.93), 8.364 (1.60), 8.382 (1.59), 8.432 (4.36), 8.943 (0.81), 9.088 (0.47).

Пример 8

1-[2-({[3-(1-Этил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния формиат



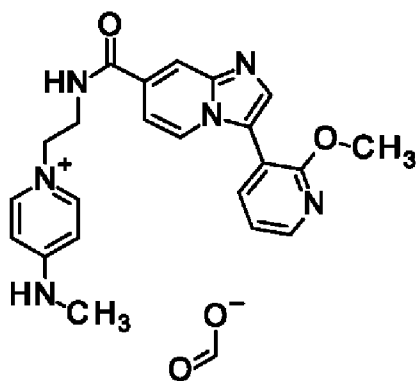
3-(1-Этил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (39.0 мг, 152 мкмоль) и 1-(2-аммиоэтил)-4-(метиламино)пиридиния бромид (47.6 мг, 152 мкмоль) растворяли в 5 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (43.8 мг, 228 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (55.8 мг, 457 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Реакционную смесь выпаривали, и остаток непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и лиофилизировали в течение ночи из ацетонитрила/воды. Получали 15 мг (22% от теоретического выхода, 96% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.67$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 388$ $[M-HCO_2-2H]^-$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.68), -0.008 (6.13), 0.008 (5.34), 0.146 (0.68), 1.272 (7.25), 1.290 (16.00), 1.308 (7.36), 2.150 (0.84), 2.328 (1.36), 2.367 (1.00), 2.670 (1.39), 2.710 (1.10), 2.860 (8.27), 2.869 (7.96), 3.714 (3.04), 3.727 (3.12), 4.063 (2.04), 4.081 (6.31), 4.099 (6.21), 4.117 (1.94), 4.323 (3.61), 6.692 (6.31), 6.697 (6.39), 6.838 (3.22), 6.847 (3.46), 6.857 (3.35), 7.319 (2.59), 7.337 (2.67), 7.716 (6.05), 7.720 (6.00), 7.793 (0.60), 8.011 (8.56), 8.100 (2.12), 8.115 (2.33), 8.184 (4.84), 8.280 (3.43), 8.298 (5.18), 8.316 (2.15), 8.559 (5.39), 8.792 (1.28), 9.022 (1.36).

Пример 9

1-[2-([3-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния формиат



3-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (47.7 мг, 92 % чистота, 163 мкмоль) и 1-(2-аммониоэтил)-4-(метиламино)пиридиния бромид (51.1 мг, 163 мкмоль) растворяли в 5,3 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (46.9 мг, 245 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (59.8 мг, 489 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь выпаривали, и остаток непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 x 40 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким

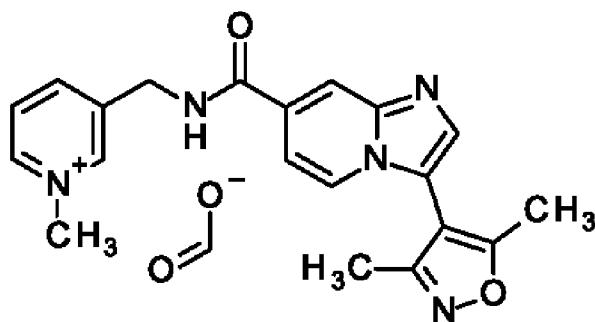
вакуум. Получали 49,5 мг (64% от теоретического выхода, 95% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 4): $R_t = 0.55$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 403$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.43), 0.008 (1.23), 2.154 (1.28), 2.857 (4.86), 2.869 (4.85), 2.942 (0.51), 3.715 (1.61), 3.728 (1.56), 3.901 (16.00), 4.315 (1.18), 4.330 (1.65), 4.342 (1.07), 6.837 (0.68), 6.843 (1.17), 6.858 (2.39), 6.874 (1.18), 6.880 (0.69), 7.181 (1.40), 7.193 (1.51), 7.199 (1.44), 7.212 (1.43), 7.263 (1.20), 7.267 (1.20), 7.281 (1.17), 7.285 (1.27), 7.865 (4.02), 7.908 (1.55), 7.913 (1.67), 7.927 (1.59), 7.931 (1.56), 8.110 (1.11), 8.128 (1.21), 8.137 (1.89), 8.156 (3.68), 8.307 (1.14), 8.325 (1.01), 8.340 (1.53), 8.345 (1.56), 8.353 (1.51), 8.358 (1.39), 8.488 (1.48), 8.903 (0.71), 8.915 (0.71), 9.044 (0.51), 9.058 (0.97), 9.071 (0.49).

Пример 10

3-[(3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)карбонил}амино)метил]-1-метилпиридиния формиат



3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (50.0 мг, 194 мкмоль) и 3-(аминометил)-1-метилпиридинияиодид гидрохлорид (1:1:1) (55.7 мг, 194 мкмоль) растворяли в 6 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (55.9 мг, 292 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (71.2 мг, 583 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь выпаривали, и остаток

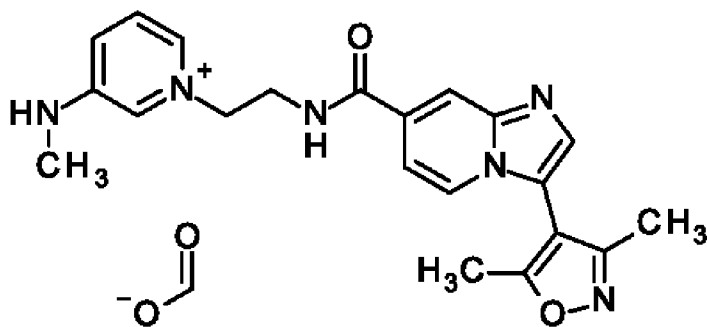
непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 x 40 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и снова очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Получали 78 мг (97% от теоретического выхода, 98% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 3): $R_t = 0.23$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 362$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.124 (16.00), 2.334 (15.98), 3.431 (0.50), 4.365 (11.33), 4.688 (2.67), 4.702 (2.69), 5.755 (1.65), 7.388 (1.43), 7.392 (1.47), 7.406 (1.46), 7.410 (1.51), 7.891 (5.48), 8.094 (0.88), 8.109 (1.09), 8.114 (1.14), 8.129 (1.01), 8.274 (2.00), 8.292 (1.92), 8.318 (2.71), 8.391 (0.79), 8.537 (1.28), 8.557 (1.17), 8.890 (1.33), 8.905 (1.29), 9.022 (2.16), 9.603 (0.87).

Пример 11

1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-3-(метиламино)пиридиния формиат



3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту

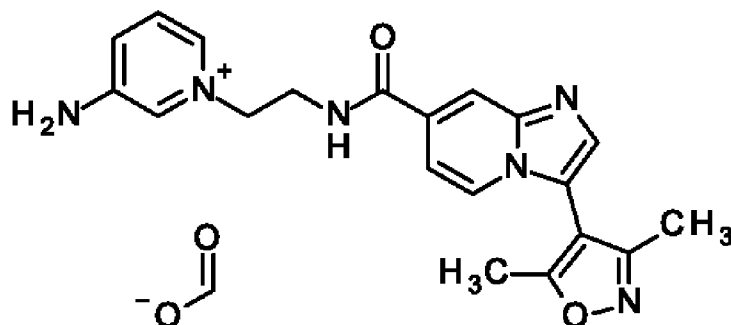
(60.0 мг, 233 мкмоль) и 1-(2-аммониоэтил)-3-(метиламино)пиридиния бромид (73.0 мг, 233 мкмоль) растворяли в 3 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (67.1 мг, 350 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (85.5 мг, 700 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре 72 часа. Реакционную смесь выпаривали, и остаток непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Получали 43 мг (42% от теоретического выхода, 99% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.61$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.59), -0.008 (4.93), 0.008 (4.93), 0.146 (0.61), 2.115 (15.55), 2.147 (0.75), 2.323 (16.00), 2.366 (0.66), 2.388 (1.51), 2.670 (0.87), 2.710 (0.76), 2.732 (6.20), 2.745 (6.23), 3.845 (1.56), 3.858 (1.61), 4.611 (1.32), 4.624 (1.98), 4.637 (1.27), 7.180 (0.85), 7.190 (0.89), 7.243 (1.42), 7.247 (1.44), 7.261 (1.42), 7.265 (1.51), 7.580 (0.85), 7.602 (1.21), 7.607 (1.27), 7.681 (1.30), 7.695 (1.41), 7.702 (0.90), 7.717 (0.95), 7.871 (4.82), 8.127 (3.70), 8.139 (1.68), 8.154 (1.86), 8.233 (2.00), 8.251 (1.87), 8.378 (0.78), 8.911 (0.76).

Пример 12

3-амино-1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]пиридиния формиат



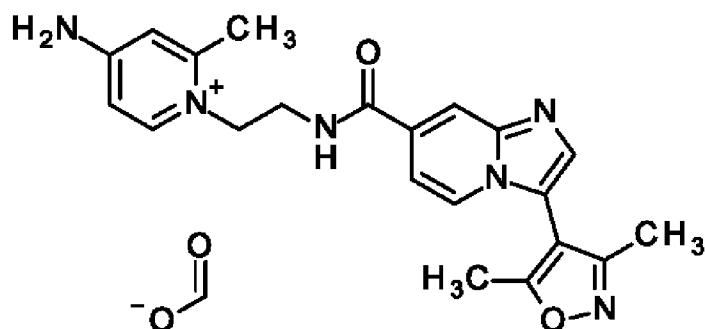
Получали 17 мг (17% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения в качестве побочного продукта при получении 1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-3-(метиламино)пиридиния формиата.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.54$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 377$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.81), -0.008 (6.93), 0.008 (6.53), 0.146 (0.81), 2.073 (0.94), 2.114 (15.69), 2.322 (16.00), 2.366 (0.52), 2.670 (0.63), 2.710 (0.54), 2.941 (1.11), 3.805 (1.38), 3.817 (1.44), 4.592 (1.69), 6.634 (1.96), 7.260 (1.09), 7.278 (1.15), 7.547 (0.77), 7.572 (1.25), 7.642 (1.00), 7.656 (1.08), 7.678 (0.67), 7.868 (4.82), 8.102 (1.82), 8.116 (1.44), 8.140 (2.00), 8.223 (1.67), 8.241 (1.56), 8.554 (2.52).

Пример 13

4-амино-1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-2-метилпиридиния формиат



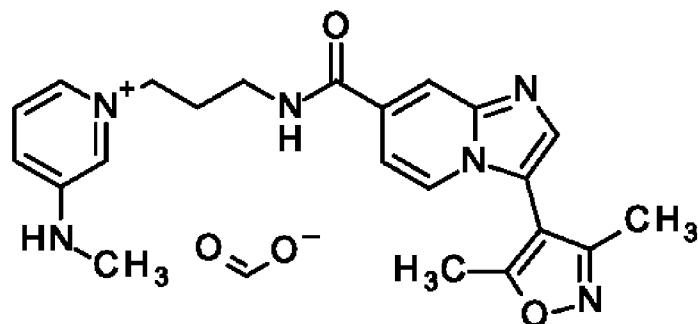
3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (60.0 мг, 233 мкмоль) и 4-амино-1-(2-аммониеэтил)-2-метилпиридиния бромид (73.0 мг, 233 мкмоль) растворяли в 3 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (67.1 мг, 350 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (85.5 мг, 700 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре 72 часа. Реакционную смесь выпаривали, и остаток непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и снова очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Получали 36 мг (34% от теоретического выхода, 96% чистота) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.61$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.561 (0.80), 1.573 (0.80), 2.118 (15.68), 2.147 (0.98), 2.326 (16.00), 2.352 (0.47), 2.630 (13.63), 2.670 (0.59), 2.709 (0.44), 3.462 (1.08), 3.778 (2.45), 3.792 (2.52), 3.806 (1.26), 3.895 (1.03), 4.558 (1.57), 4.572 (2.78), 4.586 (1.53), 6.331 (2.50), 7.274 (1.43), 7.292 (1.49), 7.511 (0.86), 7.516 (0.86), 7.533 (1.74), 7.538 (1.83), 7.574 (2.11), 7.596 (1.02), 7.874 (3.58), 7.981 (1.04), 8.150 (2.89), 8.235 (1.56), 8.253 (1.48), 8.400 (2.24), 8.408 (2.28).

Пример 14

1-[3-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)пропил]-3-(метиламино)пиридиния формиат



3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (60.0 мг, 233 мкмоль) и 1-(3-аммониопропил)-3-(метиламино)пиридиния бромид (76.3 мг, 233 мкмоль) растворяли в 7.5 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (67.1 мг, 350 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (85.5 мг, 700 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь выпаривали, и остаток непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Получали 42 мг (40% от теоретического выхода, 100% чистота) указанного в названии соединения.

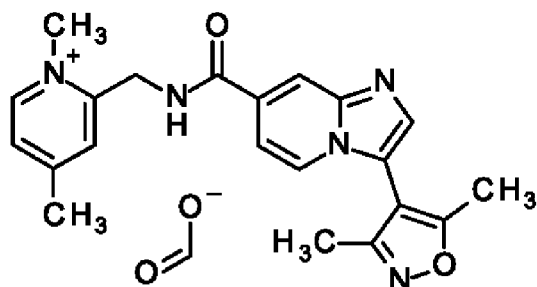
LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.67$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 403$ $[M-2H-HCO_2]^-$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.55), 0.008 (1.43), 2.124 (15.80), 2.146 (1.04), 2.194 (1.14), 2.210 (1.69), 2.227 (1.16), 2.323 (1.25), 2.333 (16.00), 2.524 (0.90), 2.780 (5.84), 2.792 (5.89), 3.357 (5.15), 3.371 (5.15), 4.526 (1.27), 4.543 (2.52), 4.561 (1.23), 7.362 (1.52), 7.383 (1.44), 7.568 (0.90), 7.573 (0.93), 7.590 (1.17), 7.595 (1.21), 7.714 (1.08), 7.728 (1.17), 7.735 (0.85), 7.750 (0.85), 7.867 (4.82), 8.213 (1.52),

8.227 (1.63), 8.239 (5.30), 8.257 (2.60), 8.525 (2.73), 8.948 (0.47).

Пример 15

2-[(3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)карбонил]амино)метил]-1,4-диметилпиридиния формиат



3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (50.0 мг, 194 мкмоль) и 2-(аминометил)-1,4-диметилпиридинияйодид гидрохлорид (1:1:1) (58.4 мг, 194 мкмоль) растворяли в 15 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (55.9 мг, 292 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (71.2 мг, 583 мкмоль), и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 x 40 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Получали 35 мг (98 % чистота, 42 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

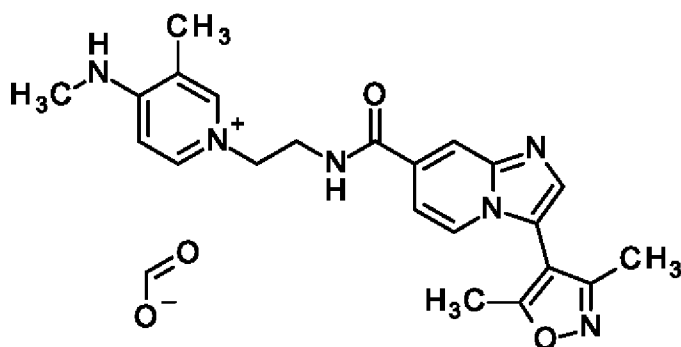
LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.63$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 376$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.03), 0.008 (0.81), 2.129 (16.00), 2.329 (1.46), 2.338 (15.97), 2.464 (0.46), 2.579 (10.08), 4.322 (10.68), 4.360 (0.46), 4.890 (2.68), 4.903 (2.71), 5.754 (1.84), 7.425 (1.44), 7.429 (1.49), 7.443 (1.46), 7.447 (1.49), 7.848 (1.19), 7.864 (1.14), 7.905 (5.07), 7.919 (2.28), 8.280 (1.99), 8.298 (1.88),

8.396 (2.62), 8.502 (1.83), 8.850 (2.03), 8.866 (1.97), 9.909 (0.75).

Пример 16

1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-3-метил-4-(метиламино)пиридиния формиат



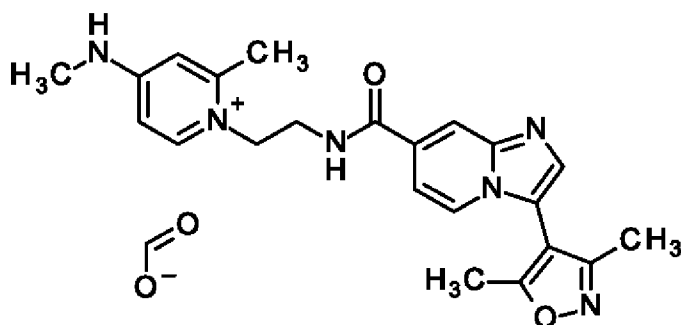
Натрия 3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (50.0 мг, 179 мкмоль) и 1-(2-аминоэтил)-3-метил-4-(метиламино)пиридиния хлорид гидрохлорид (1:1:1) (46.9 мг, 197 мкмоль) растворяли в 2 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (51.5 мг, 269 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (65.6 мг, 537 мкмоль), и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в метаноле, смешивали с 0.5 мл муравьиной кислоты и выпаривали в течение 15 Минут на роторном испарителе при 50°C. Затем смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 x 40 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 10% В; 5 мин 10% В; 19 мин 50% В; 20 мин 95% В; 26 мин 10% В; поток: 100 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали, остаток растворяли в воде/ацетонитриле и лиофилизировали. Получали 43,3 мг (100 % чистота, 54 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.65$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 405$ $[M-HCO_2]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.080 (10.98), 2.115 (16.00), 2.146 (0.61), 2.324 (15.78), 2.908 (5.10), 2.915 (4.84), 3.447 (1.02), 3.733 (1.81), 3.744 (1.83), 4.349 (2.08), 6.825 (1.53), 6.843 (1.54), 7.285 (1.34), 7.303 (1.37), 7.861 (2.13), 8.114 (0.63), 8.169 (2.44), 8.215 (1.31), 8.238 (2.79), 8.295 (1.11), 8.312 (1.08), 8.551 (0.77).

Пример 17

1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-2-метил-4-(метиламино)пиридиния формиат



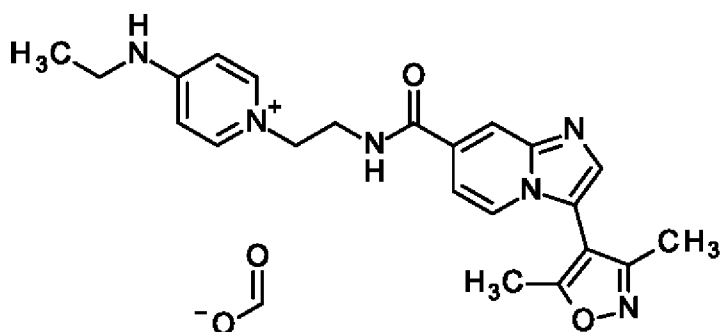
Натрия 3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (50.0 мг, 179 мкмоль) и 1-(2-аминоэтил)-2-метил-4-(метиламино)пиридиния хлорид гидрохлорид (1:1:1) (46.9 мг, 197 мкмоль) растворяли в 2 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (51.5 мг, 269 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (65.6 мг, 537 мкмоль), и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в метаноле, смешивали с 0,5 мл муравьиной кислоты и выпаривали в течение 15 Минут на ротормном испарителе при 50°C. Затем смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 x 40 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 10% В; 5 мин 10% В; 19 мин 50% В; 20 мин 95% В; 26 мин 10% В; поток: 100 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали, остаток растворяли в воде/ацетонитриле и лиофилизировали. Получали 36 мг (100 % чистота, 45 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.69$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 405$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.39), 0.008 (0.90), 2.074 (0.54), 2.119 (16.00), 2.146 (0.83), 2.327 (15.93), 2.606 (6.17), 2.828 (2.07), 2.849 (3.06), 2.859 (2.53), 3.434 (1.28), 3.692 (2.02), 3.705 (2.00), 4.331 (1.79), 4.344 (1.55), 6.747 (1.60), 6.800 (1.09), 7.291 (1.07), 7.307 (1.06), 7.868 (1.71), 8.024 (0.52), 8.041 (0.59), 8.173 (1.63), 8.229 (1.42), 8.245 (1.28), 8.534 (0.43).

Пример 18

1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(этиламино)пиридиния формиат



Натрия 3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (100 мг, 358 мкмоль) и 1-(2-аммониоэтил)-4-(этиламино)пиридиния дихлорид (93.8 мг, 394 мкмоль) растворяли в 2 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (103 мг, 537 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (131 мг, 1.07 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных дней. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали, остаток растворяли в воде/ацетонитриле и лиофилизировали. Получали 112 мг (100 % чистота, 69 % от теоретического выхода) указанного в

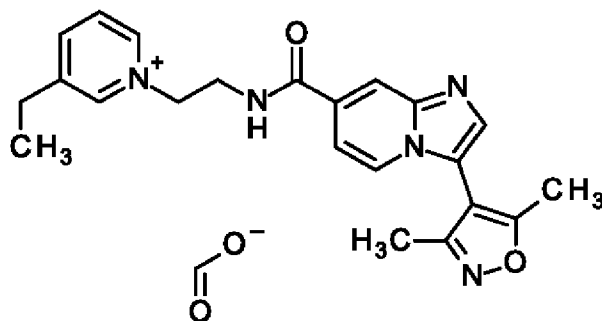
названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.71$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 405$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.05), 0.008 (1.00), 1.136 (3.32), 1.154 (7.09), 1.172 (3.42), 2.115 (15.93), 2.324 (16.00), 3.228 (0.56), 3.246 (1.48), 3.263 (1.75), 3.277 (1.54), 3.295 (0.77), 3.712 (1.57), 3.723 (1.61), 4.325 (1.88), 6.857 (1.83), 6.863 (1.80), 6.875 (1.81), 7.282 (1.31), 7.300 (1.35), 7.862 (4.54), 8.111 (0.97), 8.129 (1.04), 8.171 (2.38), 8.216 (1.74), 8.234 (1.63), 8.281 (1.01), 8.297 (0.96), 8.549 (2.43).

Пример 19

1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-3-этилпиридиния формиат



3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (50.0 мг, 194 мкмоль) и 1-(2-аминоэтил)-3-этилпиридиния бромид гидробромид (1:1:1) (60.7 мг, 194 мкмоль) растворяли в 5 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (55.9 мг, 292 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (71.2 мг, 583 мкмоль), и смесь перемешивали три часа при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1%

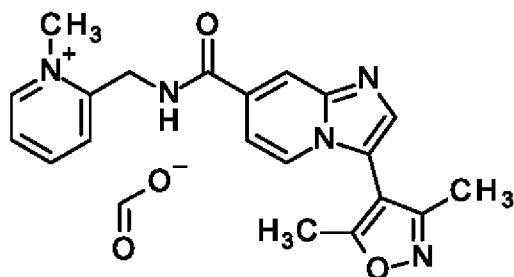
муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали, остаток растворяли в воде/ацетонитриле и лиофилизировали. Получали 67 мг (99 % чистота, 79 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.66$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 390$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.125 (3.30), 1.144 (6.98), 1.162 (3.39), 2.108 (15.98), 2.317 (16.00), 2.728 (0.97), 2.747 (2.86), 2.766 (2.79), 2.785 (0.89), 3.434 (0.61), 3.899 (0.76), 3.913 (1.75), 3.926 (1.78), 3.939 (0.79), 4.817 (1.94), 7.271 (1.24), 7.289 (1.28), 7.853 (3.00), 8.019 (0.97), 8.035 (1.22), 8.039 (1.24), 8.055 (1.07), 8.188 (4.11), 8.206 (1.49), 8.457 (1.37), 8.478 (1.25), 8.585 (1.06), 9.008 (1.04), 9.021 (1.01), 9.153 (1.48).

Пример 20

2-[(3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)карбонил}аминометил]-1-метилпиридиния формиат



Натрия 3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (50.0 мг, 179 мкмоль) и 2-(Аминометил)-1-метилпиридинияйодид гидрохлорид (1:1:1) (51.3 мг, 179 мкмоль) растворяли 5 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (51.5 мг, 269 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (65.6 мг, 537 мкмоль), и смесь перемешивали 48 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5%

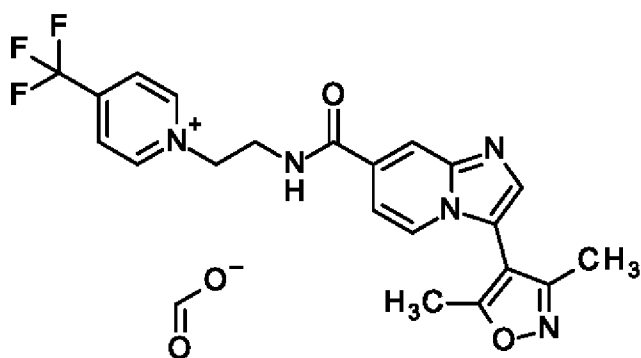
В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Получали 40 мг (100 % чистота, 55 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 3): $R_t = 0.26$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 362$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.60), 0.008 (0.54), 2.075 (0.57), 2.130 (16.00), 2.285 (0.57), 2.339 (15.95), 2.942 (0.95), 3.408 (1.20), 4.411 (11.92), 4.951 (2.75), 4.964 (2.70), 7.429 (1.36), 7.432 (1.33), 7.447 (1.37), 7.450 (1.34), 7.906 (4.54), 8.008 (0.75), 8.025 (1.40), 8.042 (0.79), 8.086 (1.51), 8.106 (1.61), 8.283 (1.85), 8.301 (1.75), 8.394 (2.71), 8.495 (1.19), 8.516 (0.98), 8.535 (1.54), 8.554 (0.72), 9.023 (1.57), 9.038 (1.51), 10.094 (0.45).

Пример 21

1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(трифторметил)пиридиния формиат



Натрия 3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (100 мг, 358 мкмоль) и 1-(2-аммиоэтил)-4-(трифторметил)пиридиния бромид (107 мг, 394 мкмоль) растворяли в 2 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (103 мг, 537 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (131 мг, 1.07 ммоль), и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и остаток

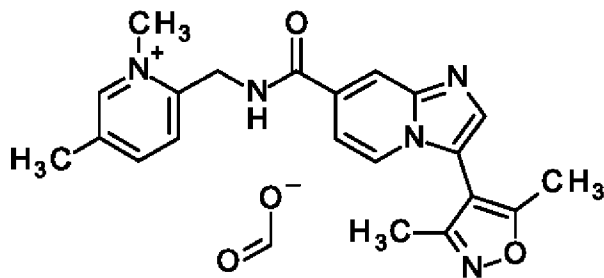
очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Остаток очищали еще раз с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Получали 50 мг (91 % чистота, 27 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.72$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 430$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.110 (15.91), 2.122 (2.59), 2.318 (16.00), 2.330 (2.79), 2.891 (0.43), 3.469 (1.48), 3.485 (1.48), 3.935 (1.85), 3.947 (1.88), 4.938 (2.18), 7.232 (1.47), 7.249 (1.51), 7.852 (0.60), 7.865 (4.73), 8.147 (2.95), 8.219 (2.13), 8.237 (2.06), 8.460 (3.96), 8.688 (2.87), 8.703 (2.94), 9.367 (0.52), 9.500 (2.58), 9.515 (2.48).

Пример 22

2-[(3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)карбонил}амино)метил]-1,5-диметилпиридиния формиат



3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту

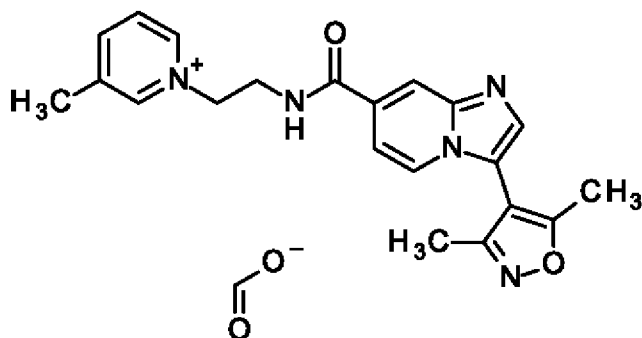
(50.0 мг, 194 мкмоль) и 2-(аминометил)-1,5-диметилпиридинияйодид гидрохлорид (1:1:1) (58.4 мг, 194 мкмоль) растворяли в 6 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (55.9 мг, 292 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (71.2 мг, 583 мкмоль), и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 x 40 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Остаток очищали еще раз с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 x 40 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Получали 47 мг (91 % чистота, 52 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.61$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 376 [M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.42), 0.008 (0.40), 1.398 (0.59), 2.075 (1.24), 2.115 (0.69), 2.122 (1.83), 2.130 (15.87), 2.154 (0.61), 2.323 (0.73), 2.330 (1.75), 2.339 (16.00), 2.431 (0.42), 2.469 (10.38), 4.360 (11.57), 4.899 (2.66), 4.912 (2.67), 7.399 (1.33), 7.403 (1.39), 7.417 (1.38), 7.421 (1.45), 7.908 (4.87), 7.976 (1.90), 7.997 (2.08), 8.288 (2.11), 8.306 (2.01), 8.345 (0.78), 8.364 (3.69), 8.388 (1.21), 8.950 (2.35), 9.758 (0.62).

Пример 23

1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-3-метилпиридиния формиат



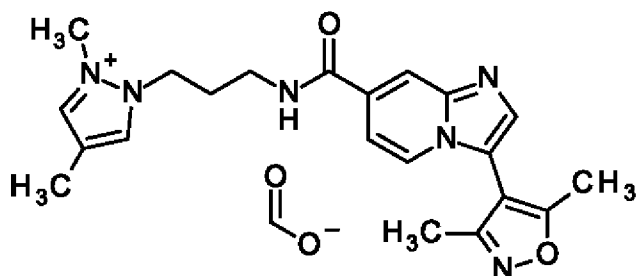
3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновая кислота (50.0 мг, 194 мкмоль) и 1-(2-аминоэтил)-3-метилпиридиния бромид гидробромид (1:1:1) (57.9 мг, 194 мкмоль) растворяли в 5 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (55.9 мг, 292 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (71.2 мг, 583 мкмоль), и смесь перемешивали три часа при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали, остаток растворяли в воде/ацетонитриле и лиофилизировали. Получали 53 мг (100 % чистота, 65 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.58$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 376$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.140 (16.00), 2.354 (15.94), 2.478 (11.38), 3.892 (0.86), 3.906 (1.85), 3.919 (1.88), 3.933 (0.86), 4.749 (1.52), 4.762 (2.21), 4.775 (1.36), 7.416 (1.00), 7.433 (1.01), 8.017 (1.13), 8.033 (1.30), 8.037 (1.38), 8.052 (1.24), 8.151 (1.57), 8.226 (2.29), 8.414 (1.39), 8.432 (1.34), 8.458 (1.39), 8.478 (1.26), 8.907 (1.48), 8.922 (1.41), 9.068 (2.40), 9.114 (0.81).

Пример 24

1-[3-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)пропил]-2,4-диметил-1Н-пиразол-2-ия формиат



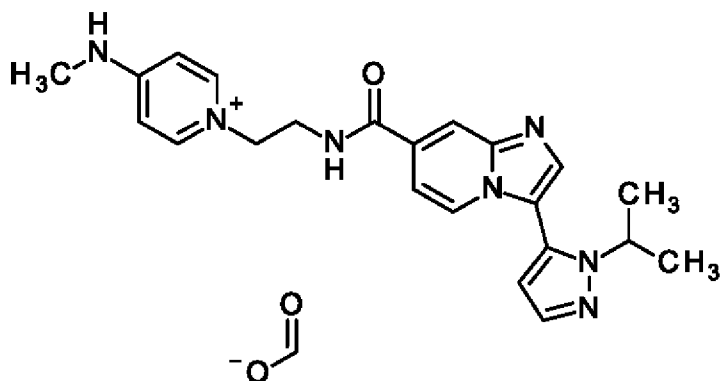
Натрия 3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (50.0 мг, 179 мкмоль) и 1-(3-аминопропил)-2,4-диметил-1Н-пиразол-2-ия формиат гидрохлорид (1:1:1) (62.6 мг, 197 мкмоль) растворяли в 2 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (51.5 мг, 269 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (65.6 мг, 537 мкмоль), и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривали, остаток растворяли в муравьиной кислоте и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 x 40 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Получали 62 мг (96 % чистота, 76 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.62$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 393$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.087 (11.28), 2.123 (16.00), 2.133 (2.26), 2.150 (2.21), 2.168 (0.51), 2.332 (15.49), 3.356 (1.34), 3.371 (2.57), 3.386 (2.57), 3.401 (1.36), 3.707 (0.43), 4.087 (14.14), 4.472 (1.46), 4.490 (2.84), 4.507 (1.43), 5.755 (3.87), 7.352 (1.26), 7.370 (1.31), 7.870 (4.41), 8.226 (2.59), 8.247 (1.81), 8.265 (1.72), 8.298 (2.94), 8.380 (1.55), 8.418 (2.28), 8.905 (0.54).

Пример 25

1-[2-({[3-(1-Изопропил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния формиат



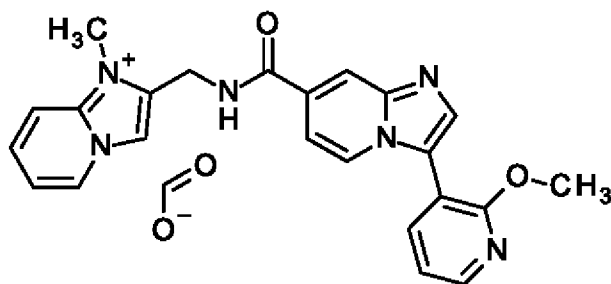
Лития 3-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (90.0 мг, 326 мкмоль) и 1-(2-аммониетил)-4-(метиламино)пиридиния бромид (112 мг, 358 мкмоль) растворяли в 5 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (93.7 мг, 489 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (119 мг, 977 мкмоль), и смесь перемешивали 48 часов при комнатной температуре. Затем добавляли 1-(2-аммониетил)-4-(метиламино)пиридиния бромид (50.0 мг, 160 мкмоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (50.0 мг, 260 мкмоль) и 4-диметиламинопиридин (50.0 мг, 409 мкмоль), и перемешивали еще 48 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали под высоким вакуум. Получали 58 мг (97 % чистота, 38 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.73$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 404$ $[M-HCO_2]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.39), 0.008 (1.29), 1.360 (15.93), 1.376 (16.00), 2.150 (0.41), 2.857 (5.60), 3.717 (1.83), 3.729 (1.87), 4.330 (2.19), 4.363 (1.18), 4.379 (1.46), 4.396 (1.07), 4.412 (0.41), 6.642 (4.11), 6.647 (4.11), 6.835 (0.97), 6.852 (1.67), 6.866 (0.92), 7.326 (1.13), 7.343 (1.20), 7.733 (3.20), 7.737 (3.09), 7.964 (4.28), 8.110 (1.09), 8.128 (1.10), 8.196 (2.04), 8.214 (1.72), 8.232 (1.53), 8.309 (1.25), 8.327 (1.18), 8.561 (2.45).

Пример 26

2-([3-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)метил]-1-метилимидазо[1,2-а]пиридин-1-ия формиат



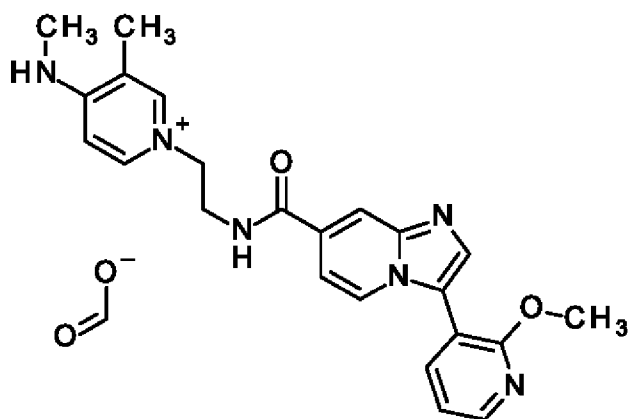
В атмосфере аргона предоставляли 2-([3-(3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)карбонил]амино}метил)-1-метилимидазо[1,2-а]пиридин-1-ий (120 мг, 278 мкмоль), (2-метоксипиридин-3-ил)борную кислоту (84.9 мг, 555 мкмоль), карбонат калия (115 мг, 833 мкмоль) и [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (20.3 мг, 27.8 мкмоль). 3.5 мл дегазированной смеси диоксан/вода (4:1) добавляли, и смесь перемешивали один час при 90°C. Реакционную смесь разбавляли метанолом и смешивали с 0,2 мл муравьиной кислоты. Смесь фильтровали, и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: RP, Chromatorex C18, 250 x 30 мм 10 мкм; поток: 50 мл/мин; элюент: А= вода + 0.1% муравьиная кислота, В= ацетонитрил; градиент: 0 мин 5% В, 9 мин 5% В, 24 мин 95% В, 27 мин 95 % В, 29 мин 10% В; обнаружение: 210 нм). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и сушили под высоким вакуумом. Получали 42 мг (100 % чистота, 33 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.71$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 413$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.366 (2.73), 3.904 (16.00), 4.068 (12.78), 4.846 (2.26), 4.859 (2.22), 7.187 (1.47), 7.200 (1.55), 7.206 (1.54), 7.218 (1.52), 7.402 (1.25), 7.420 (1.29), 7.521 (0.80), 7.539 (1.59), 7.555 (0.88), 7.890 (1.49), 7.927 (1.59), 7.931 (1.70), 7.945 (1.56), 7.950 (1.49), 8.009 (0.79), 8.030 (1.11), 8.048 (0.90), 8.188 (1.00), 8.205 (2.59), 8.228 (1.37), 8.319 (1.97), 8.345 (1.66), 8.350 (1.67), 8.358 (1.63), 8.362 (1.52), 8.421 (2.31), 8.887 (1.35), 8.903 (1.30), 9.717 (0.56).

Пример 27

1-[2-({[3-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-3-метил-4-(метиламино)пиридиния формиат



3-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (60.0 мг, 80 % чистота, 178 мкмоль) и 1-(2-аминоэтил)-3-метил-4-(метиламино)пиридиния хлорид гидрохлорид (1:1:1) (42.3 мг, 178 мкмоль) растворяли в 1,9 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (51.1 мг, 267 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (65.1 мг, 533 мкмоль), и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 x 40 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1%

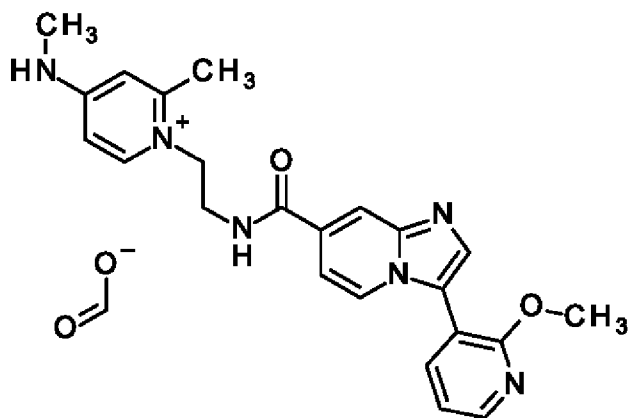
муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и сушили под высоким вакуумом. Получали 17 мг (100 % чистота, 21 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.72$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 415$ $[M-2H-HCO_2]^-$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.14), 0.008 (0.95), 2.080 (9.55), 2.096 (0.52), 2.151 (1.89), 2.328 (0.45), 2.523 (1.12), 2.670 (0.46), 2.912 (5.24), 2.923 (5.18), 2.941 (0.68), 3.355 (1.82), 3.727 (1.52), 3.739 (1.54), 3.799 (1.03), 3.900 (16.00), 4.318 (1.23), 4.332 (1.79), 4.344 (1.14), 6.845 (1.89), 6.863 (1.91), 7.182 (1.48), 7.194 (1.56), 7.200 (1.54), 7.213 (1.55), 7.251 (1.34), 7.256 (1.32), 7.269 (1.31), 7.274 (1.37), 7.865 (5.03), 7.911 (1.61), 7.916 (1.66), 7.929 (1.57), 7.934 (1.51), 7.966 (0.78), 7.977 (0.76), 8.139 (4.14), 8.158 (1.82), 8.214 (2.24), 8.271 (1.15), 8.289 (1.12), 8.341 (1.53), 8.346 (1.55), 8.353 (1.52), 8.358 (1.38), 8.522 (1.17), 9.012 (0.75).

Пример 28

1-[2-({[3-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-2-метил-4-(метиламино)пиридиния формиат



3-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (60.0 мг, 80 % чистота, 178 мкмоль) и 1-(2-аминоэтил)-2-метил-4-(метиламино)пиридиния хлорид гидрохлорид (1:1:1) (42.3 мг, 178 мкмоль)

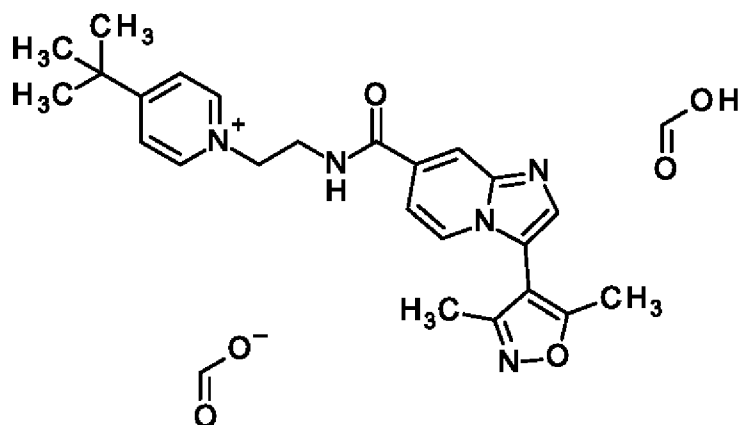
растворяли в 1,9 мл дихлорметана и 2 мл диметилформамида, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлоридом (51.1 мг, 267 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (65.1 мг, 533 мкмоль), и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Затем 1-(2-аминоэтил)-2-метил-4-(метиламино)пиридиния хлорид гидрохлорид (1:1:1) (21 мг, 90 мкмоль), 4-диметиламинопиридин (32.6 мг, 265 мкмоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (26 мг, 135 мкмоль) добавляли, и затем снова перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь затем перемешивали три часа при 40°C. Затем реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 x 40 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и сушили под высоким вакуумом. Получали 11,7 мг (95 % чистота, 14 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.65$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 417$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.925 (0.41), 1.919 (0.57), 2.154 (1.41), 2.611 (5.38), 2.834 (1.98), 2.846 (2.36), 2.854 (3.19), 2.867 (2.99), 3.395 (0.62), 3.689 (1.71), 3.703 (1.76), 3.903 (16.00), 4.325 (1.67), 4.339 (1.47), 6.715 (1.14), 6.724 (1.17), 6.764 (0.42), 6.815 (1.07), 7.183 (1.47), 7.195 (1.58), 7.201 (1.58), 7.214 (1.52), 7.265 (1.21), 7.284 (1.24), 7.872 (5.12), 7.912 (1.63), 7.917 (1.74), 7.931 (1.55), 7.935 (1.59), 8.011 (0.95), 8.029 (0.92), 8.153 (4.06), 8.171 (1.79), 8.206 (0.67), 8.225 (0.55), 8.343 (1.69), 8.347 (1.75), 8.355 (1.68), 8.360 (1.51), 8.446 (2.83), 8.631 (0.64), 9.078 (0.90).

Пример 29

4-трет-Бутил-1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]пиридиния формиат -муравьиная кислота (1:1:1)



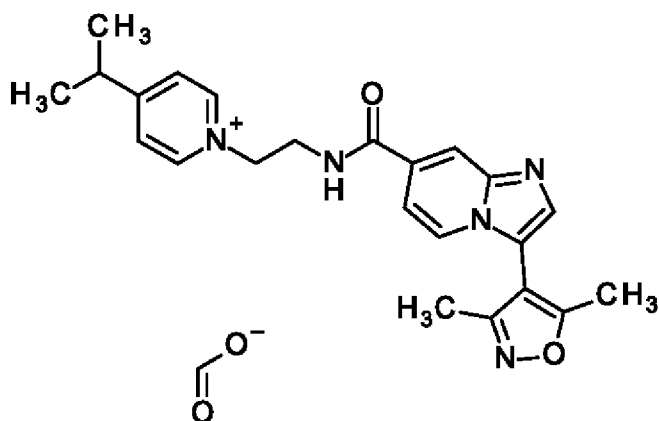
3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (50.0 мг, 194 мкмоль) растворяли в 2 мл дихлорметана, смешивали с 1-(2-аммониоэтил)-4-трет-бутилпиридиния бромидом (66.1 мг, 194 мкмоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (55.9 мг, 292 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (95.0 мг, 777 мкмоль), и смесь перемешивали 48 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.50 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и сушили под высоким вакуумом. Получали 58 мг (100 % чистота, 59 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.85$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 418$ $[M-HCO_2-HCO_2H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.345 (16.00), 2.111 (5.51), 2.319 (5.56), 3.865 (0.60), 3.879 (0.61), 4.748 (0.66), 7.216 (0.47), 7.234 (0.48), 7.867 (1.44), 8.122 (0.88), 8.141 (1.12), 8.159 (1.09), 8.227 (0.61), 8.245 (0.58), 8.345 (0.88), 8.964 (0.95), 8.981 (0.93).

Пример 30

1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-изопропилпиридиния формиат



3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (50.0 мг, 194 мкмоль) растворяли в 2 мл дихлорметана, смешивали с 1-(2-аммониоэтил)-4-изопропилпиридиния бромидом (63.4 мг, 194 мкмоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (55.9 мг, 292 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (95.0 мг, 777 мкмоль), и смесь перемешивали 48 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и сушили под высоким вакуумом. Получали 14,5 мг (100 % чистота, 17 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

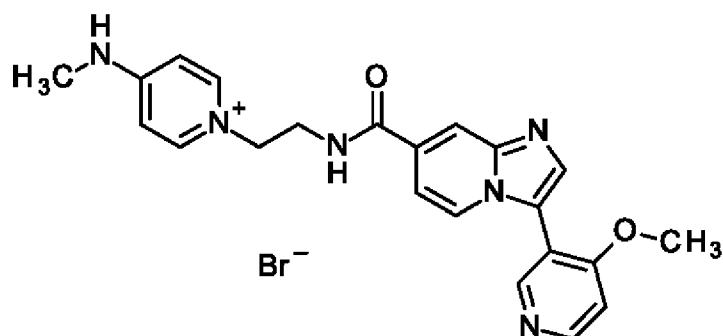
LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.77$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 404$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.248 (13.24), 1.265 (13.42), 2.111 (16.00), 2.319 (15.81), 3.172 (0.84), 3.189 (1.11), 3.206 (0.85), 3.224 (0.42), 3.339 (1.20), 3.871 (1.63), 3.883 (1.67), 4.755 (1.77), 7.238 (1.16), 7.256 (1.19), 7.861 (3.52), 8.031 (2.65), 8.047 (2.78), 8.149 (2.11), 8.212 (1.43), 8.230 (1.38), 8.555 (1.67), 8.998 (2.03), 9.012

(1.66).

Пример 31

1-[2-({[3-(4-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния бромид



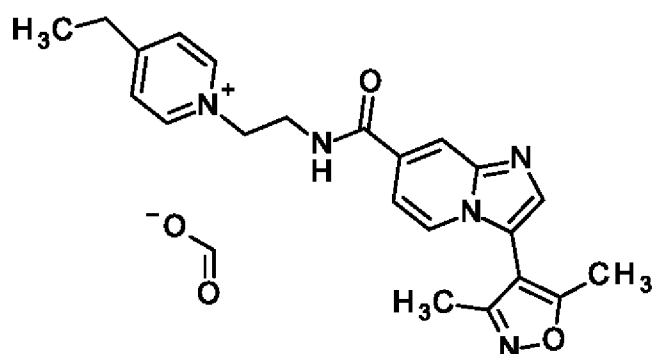
В атмосфере аргона предоставляли 1-(2-{{[3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино}этил)-4-(метиламино)пиридиния бромид (70.0 мг, 139 мкмоль), (4-метоксипиридин-3-ил)борную кислоту (42.6 мг, 279 мкмоль), карбонат калия (57.8 мг, 418 мкмоль) и [1,1-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (10.2 мг, 13.9 мкмоль). 2 мл дегазированной смеси диоксан/вода (4:1) добавляли и перемешивали три часа при 90°C. Реакционную смесь разбавляли метанолом, смешивали с 0,5 мл муравьиной кислоты и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 x 40 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 10% В; 5 мин 10% В; 19 мин 50% В; 20 мин 95% В; 26 мин 10% В; поток: 100 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (Alox neutral, растворитель: дихлорметан/метанол 10:1). Получали 22,1 мг (95 % чистота, 31 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.006 (1.46), 2.869 (15.13), 3.714 (1.71), 3.721 (1.74), 3.884 (16.00), 4.313 (1.66), 4.323 (2.29), 4.334 (1.53), 6.833 (1.16), 6.847 (1.39), 6.856 (1.40), 6.870 (1.19), 7.239 (1.62), 7.243 (1.65), 7.254 (1.64), 7.257 (1.69),

7.309 (2.77), 7.321 (2.87), 7.872 (6.30), 8.102 (3.49), 8.116 (3.37), 8.149 (3.08), 8.300 (1.17), 8.315 (1.18), 8.517 (6.03), 8.613 (3.43), 8.624 (3.28), 8.893 (0.83).

Пример 32

1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-этилпиридиния формиат



3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновую кислоту (50.0 мг, 194 мкмоль) растворяли в 2 мл дихлорметана, смешивали с 1-(2-аммониоэтил)-4-этилпиридиния бромидом (60.7 мг, 194 мкмоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (55.9 мг, 292 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (95.0 мг, 777 мкмоль), и смесь перемешивали 48 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0,0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; поток: 50 мл/мин; 0,1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и сушили под высоким вакуумом. Получали 22 мг (100 % чистота, 26 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

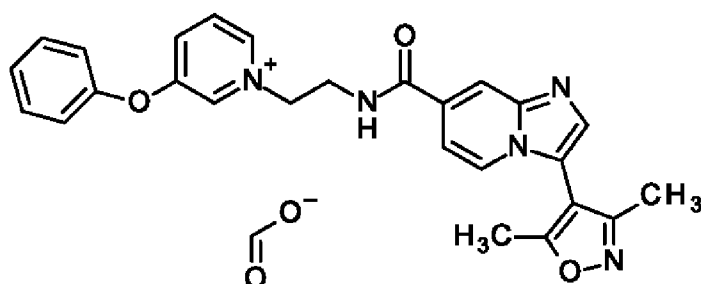
LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.71$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 390$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.221 (3.25), 1.239 (6.82), 1.258 (3.45), 2.111 (15.76), 2.146 (0.47), 2.319 (16.00), 2.864 (1.06), 2.882 (2.98), 2.901 (2.92), 2.920

(1.02), 3.015 (0.47), 3.868 (2.24), 3.880 (2.29), 4.747 (2.38), 7.240 (1.51), 7.257 (1.54), 7.862 (3.91), 7.991 (3.24), 8.007 (3.27), 8.148 (2.56), 8.210 (1.73), 8.228 (1.64), 8.507 (1.84), 8.978 (2.58).

Пример 33

1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-3-феноксипиридиния формиат



Натрия 3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (100 мг, 358 мкмоль) и 1-(2-аминоэтил)-3-феноксипиридиния бромид (117 мг, 394 мкмоль) растворяли в 3 мл дихлорметана, смешивали с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом (103 мг, 537 мкмоль) и 4-диметиламинопиридином (131 мг, 1.07 ммоль), и смесь перемешивали четыре часа при комнатной температуре. Реакционную смесь растворяли в воде/ацетонитриле и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0,0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5%В; поток: 50 мл/мин; 0,1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и сушили под высоким вакуумом. Получали 103 мг (99 % чистота, 57 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

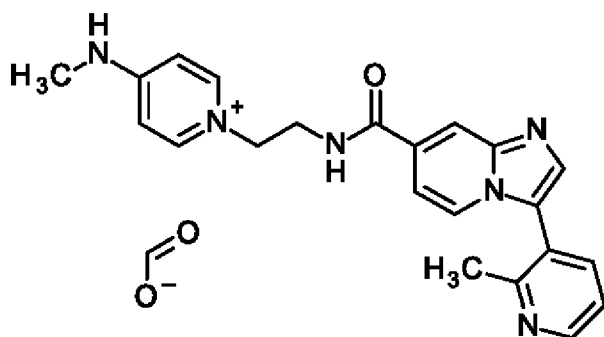
LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.88$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 454$ $[M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.112 (15.97), 2.321 (16.00), 3.387 (0.72), 3.893 (1.65), 3.903 (1.60), 4.801 (1.86), 7.124 (3.00), 7.143 (3.62), 7.210 (0.75), 7.229

(1.87), 7.247 (1.21), 7.270 (1.38), 7.287 (1.39), 7.355 (2.45), 7.375 (3.12), 7.394 (1.58), 7.881 (5.10), 8.086 (0.90), 8.102 (0.96), 8.108 (1.12), 8.123 (1.08), 8.177 (2.39), 8.233 (1.89), 8.251 (2.72), 8.266 (0.93), 8.510 (5.33), 8.917 (1.26), 8.931 (1.18), 9.130 (1.90), 9.364 (0.40).

Пример 34

4-(Метиламино)-1-[2-({[3-(2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]пиридиния формиат

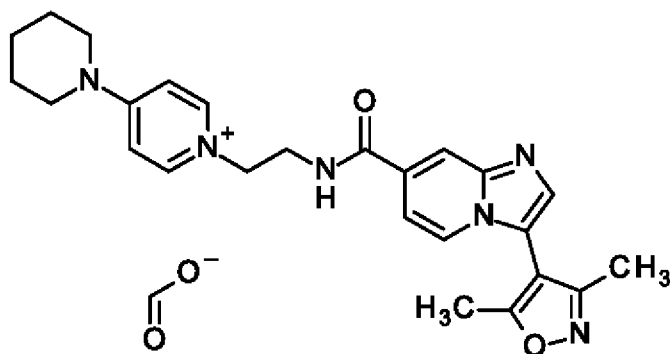


В атмосфере аргона предоставляли 1-(2-{{[3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино}этил)-4-(метиламино)пиридиния бромид (70.0 мг, 139 мкмоль), (2-метилпиридин-3-ил)борную кислоту (38.2 мг, 279 мкмоль), карбонат калия (57.8 мг, 418 мкмоль) и [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (10.2 мг, 13.9 мкмоль). 2 мл дегазированной смеси диоксан/вода (1:1) добавляли, и перемешивали 1,5 Часа при 90°C. Реакционную смесь разбавляли метанолом, смешивали с 0,5 мл муравьиной кислоты и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 125 x 40 мм, элюент А= вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 10% В; 5 мин 10% В; 19 мин 50% В; 20 мин 95% В; 26 мин 10% В; поток: 100 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и сушили под высоким вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (Alox neutral; элюент: дихлорметан/метанол 10:1). Получали 21,3 мг (90 % чистота, 32 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.309 (1.58), 2.324 (15.42), 2.868 (16.00), 3.718 (2.12), 4.313 (1.85), 4.326 (2.66), 4.339 (1.71), 6.834 (1.42), 6.850 (3.40), 6.866 (1.72), 7.262 (1.84), 7.266 (1.96), 7.280 (1.89), 7.284 (2.02), 7.408 (1.25), 7.420 (1.35), 7.427 (1.40), 7.439 (1.39), 7.837 (1.72), 7.841 (1.84), 7.856 (1.63), 7.860 (1.65), 7.890 (4.98), 7.908 (0.55), 8.103 (3.22), 8.121 (2.99), 8.182 (3.68), 8.298 (1.48), 8.317 (1.58), 8.614 (1.66), 8.618 (1.75), 8.626 (1.69), 8.630 (1.66), 8.911 (0.77).

Пример 35:

1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(пиперидин-1-ил)пиридиния формиат



Натрия 3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (100 мг, 358 мкмоль) и 1-(2-аммониоэтил)-4-(пиперидин-1-ил)пиридиния бромид (145 мг, 394 мкмоль) растворяли в 2 мл дихлорметана. 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (103 мг, 537 мкмоль) и 4-диметиламинопиридин (131 мг, 1.07 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, элюент А = вода, В = ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5 % В; 3 мин 5 % В; 20 мин 50 % В; 23 мин 100 % В; 26 мин 5 % В; поток: 50 мл/мин; 0.1 % муравьиная кислота). Фракции продукта объединяли, концентрировали и лиофилизировали. Получали 39.8 мг (89 % чистота, 20 % от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.92$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 445 [M-HCO_2]^+$

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.553 (2.64), 1.560 (2.26), 1.636 (0.62), 1.649 (1.26), 1.659 (1.34), 2.114 (16.00), 2.323 (14.93), 3.627 (2.68), 3.638 (3.37), 3.648 (2.62), 3.743 (1.30), 3.752 (1.31), 4.364 (1.09), 4.374 (1.55), 7.182 (2.05), 7.197 (2.09), 7.310 (1.18), 7.325 (1.33), 7.848 (1.27), 7.862 (0.8).

В. Оценка фармакологической эффективности

В1. In-vitro оценка антагонистического эффекта

Антагонизм к $\alpha 2B$ -адренорецептору (ADRA2B) исследовали на клеточной линии СНО рекомбинантного слитого белка $\alpha 2B$ -Gal6 рецептора человека, которая дополнительно также рекомбинантно экспрессирует митохондриальный фотобелок обелин.

Клетки культивировали при 37 °C и 5% CO₂ в среде Игл, модифицированная по способу Дульбекко/питательной смеси F12 с L-глутамином, которая дополнительно содержит 10% (об. /об.) инактивированной фетальной телячьей сыворотки, 1 мМ пирувата натрия, 0,9 мМ бикарбоната натрия, 50 Ед/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина, 2,5 мкг/мл амфотерицина В и 1 мг/мл генетицина. Клетки пассировали с помощью буфера для диссоциации клеток Хэнкса без ферментов. Все используемые реагенты для культивирования клеток были получены у Invitrogen (Carlsbad, USA).

Измерения люминесценции проводили на белых 384-луночных планшетах для микротитрования. 2000 клеток/лунка высевали в объеме 25 мл и культивировали в течение одного дня при 30 °C и 5% CO₂ в среде для культивирования клеток с козлентеразином (2В: 5 мкг/мл). Серийные разведения тестируемых веществ (10 мкл) наносили на клетки. Через 6 минут к клеткам добавляли норадреналин (35 мкл; конечная концентрация: EC50-EC80) и испускаемый свет контролировали в течение 50 секунд с использованием камеры CCD (прибор с зарядовой связью) (Hamamatsu Corporation, Shizuoka, Japan) в светонепроницаемой коробке.

Тестируемые вещества были исследованы до максимальной концентрации 10 мкМ. Значения IC₅₀ (показанные в таблице 1) рассчитывали по соответствующим кривым доза-эффект.

Таблица 1:

Пример №	IC ₅₀ [нМ]
1	9
2	19
3	18
4	24
5	13
6	29
7	55
8	57
9	8
10	165
11	100
12	370
13	200
14	815
15	28
16	36

Пример №	IC ₅₀ [нМ]
17	49
18	86
19	205
20	225
21	265
22	275
23	330
24	510
25	545
26	4
27	11
28	19
29	47
30	66
31	86
32	94
33	155
34	785
35	470

В2. Определение резерва коронарного кровообращения у анестезированной собаки

Для оценки эффективности веществ *in vivo*, гемодинамические исследования могут быть проведены на анестезированных и обезболенных собаках.

Анестезию проводили с помощью пентобарбитала натрия и бромида панкурония, а поддержание состояния с помощью пентобарбитала натрия, фентанила и смеси воздуха и кислорода. Также делали вливание лактатного раствора Рингера.

Количественное определение коронарного кровотока необходимо для последующего определения резерва коронарного кровообращения. Это можно сделать с помощью датчиков потока, расположенных вокруг коронарных сосудов.

После внутривенного или внутрикоронарного введения диалатора, такого как аденозин (обычно 140 мкг/кг/мин в течение 5 минут в виде инфузии), увеличение коронарного кровотока в ответ на аденозин можно измерить с помощью датчиков измерения потока.

Сравнение «коронарного кровотока во время введения аденозина» (например, пикового кровотока во время инфузии аденозина) с «базальным кровотоком» (средний поток обычно за 3 минуты до инфузии аденозина) позволяет определить резерв коронарного кровообращения, количество общей массы крови, которое может быть предоставлено при стрессе в дополнение к базальному потоку для питания сердечной мышцы. Из этих измерений можно определить запас коронарного кровообращения (пиковый поток при аденозине/базальный поток).

Затем собакам вливали L-NAME (обычно 60 мкг/кг/мин при 15 мкл/кг/мин в течение 60 мин. в виде непрерывной инфузии) и др. для блокирования эндотелиальной NO-синтазы для имитации повреждения эндотелия.

Впоследствии введение аденозина, как описано выше, повторяли с непрерывной дальнейшей инфузией L-NAME, чтобы определить уменьшение резерва

коронарного кровообращения при инфузии L-NAME (блокада NO-синтазы). При непрерывной дальнейшей инфузии L-NAME влияние на резерв коронарного кровообращения (инфузия аденозина, как описано выше) окончательно определяли после применения среды и затем после введения антагониста ADRA2b. Среду и антагонист ADRA2b вводили внутривенно как "болюс (50 мкл/кг) + инфузия (скорость инфузии: 450 мкл/кг/ч)".

В3. Определение размера инфаркта у крысы

Для оценки эффективности веществ *in vivo*, может быть определено влияние вещества на размер зоны инфаркта (на основе зоны риска снижения перфузии) у крысы, а также могут быть зарегистрированы гемодинамические параметры сердечной функции. Для этого животных, обработанных этим веществом, сравнивали с животными, получавшими только плацебо. В основном, способ обеспечения острого инфаркта миокарда у крысы состоит в хирургической процедуре (под анестезией и анальгезией), при которой коронарную артерию, предпочтительно LAD (левую переднюю нисходящую артерию), лигировали нитью и вновь открывали после определенной фазы окклюзии 30 минут. По истечении этого времени сосуд вновь открывали путем ослабления нити (реперфузия сердечной ткани). Грудную клетку животного снова закрывали, и мышечные слои и эпидермис зашивали швами (Vicryl L 4-0 или 5-0 (V990H)). При окончательном обследовании под наркозом и анальгезией животных вновь исследовали хирургическим путем (введение милларного катетера (2F) через сонную артерию для измерения гемодинамики сердца). После завершения измерений животных безболезненно умерщвляли без пробуждения посредством передозировки препаратов (изофлуран > 5%, пентобарбитал > 200 мг/кг) и/или обескровливания под глубоким наркозом. Определение «зоны риска» (неперфузированной зоны) и размера инфаркта проводили после смерти с помощью перфузии Эванса Блю (0,2%) для определения зон, не снабжаемых кровью в результате окклюзии (зона риска), и последующего выявления живых тканей с использованием окрашивания ТТС (Трифенилтетразолия хлорид (ТТС), (витальное окрашивание)).

В4. Исследование гемодинамики

Для оценки эффективности веществ *in vivo* гемодинамические исследования могут быть проведены на крысах. Для этого крыс (штамм WiWu) предварительно обрабатывали резерпином (5 мг/кг подкожно) в течение 3 дней. Это приводило к усилению действия агонистов и антагонистов адренергических рецепторов у животных. У крыс, предварительно обработанных таким способом, кровяное давление инвазивно измеряли под наркозом. Животные сначала внутривенно получали антагонист, а затем внутривенно получали агонист ADRA2 дексмететомидин 3 мкг/кг/мин (15 минут). Селективные антагонисты ADRA2b противодействуют индуцированному агонистами повышению кровяного давления дозозависимым образом.

В5. РК-анализ

iv (внутривенное) исследование:

Для исследования фармакокинетических характеристик веществ, соответствующие вещества можно вводить в виде болюса или вливания животным (например, крысам, собакам). Вещества предпочтительно вводят в 0,9%-ом растворе хлорида натрия, плазме/диметилсульфоксиде (99/1), полиэтиленгликоле/этанол/воде при соотношении 50/10/40 (также возможны другие подходящие вспомогательные средства для составов).

Образцы крови могут быть взяты у животных посредством катетера или пункции вены и собраны в пробирки, содержащие антикоагулянты (например, гепаринат лития или ЭДТА калия). Образцы крови отбирают у подопытных животных в следующие моменты времени: 0,033, 0,083, 0,167, 0,25, 0,283, 0,333, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 5, 7, 24 часа после введения вещества. (Также возможно взять в более раннее, последующее или более позднее время.) Образцы крови центрифугируют для получения плазмы. Надосадочную жидкость (плазму) удаляют и либо непосредственно обрабатывают, либо замораживают для последующего приготовления образца. Для подготовки проб смешивают 50 мкл плазмы с 250

мкл ацетонитрила (осаждающий реагент ацетонитрил также содержит внутренний стандарт ISTD для последующего аналитического определения) и затем оставляют на 5 минут при комнатной температуре. Затем смесь центрифугируют при 16000 g в течение 3 минут. Супернатант удаляют и смешивают с 500 мл буфера, соответствующего растворителю. Затем образцы анализируют методом LC-MS/MS (например, жидкостной хроматографией на колонке Gemini 5 мкм C18 110A 50x3 мм (или 150x3 мм) от Phenomenex; масс-спектрометрия с API 5500 или API 6500; SCIEX, Канада) для определения концентрации вещества в отдельном образце.

В дополнение к концентрации в плазме, отношение концентрации цельной крови к плазме также может быть определено для конкретного вещества. Для этого вещество инкубируют с определенной концентрацией в цельной крови в течение 20 минут. Затем образцы обрабатывают, как описано выше, для определения концентрации вещества в плазме. Заданная концентрация, поделенная на измеренную концентрацию в плазме, дает параметр Cb/Cp.

Фармакокинетические параметры вычисляли с помощью некомпартментального анализа (NCA). Алгоритмы вычисления параметров основаны на правилах, опубликованных в общих фармакокинетических руководствах (например, Rowland and Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, ISBN 978-0-7817-5009-7).

Первичные фармакокинетические параметры клиренса (CL) и объема распределения (Vss) могут быть вычислены следующим образом:

Параметр	Формула
CL _{плазма} (клиренс плазмы)	CL _{плазма} = доза / AUC (AUC = площадь под кривой)
CL _{кровь} (клиренс крови)	CL _{кровь} = CL _{плазма} / (Cb/Cp)
V _{ss}	V _{ss} = CL _{плазма} * MRT _{iv}
MRT _{iv}	MRT _{iv} = AUMC/AUC

AUMC	$\text{AUMC} = \frac{\text{AUMC}(0-t_{\text{последнее}})}{t_{\text{последнее}} * C_{\text{последняя, вычисленная}} / \lambda_z} + \frac{C_{\text{последняя, вычисленная}}}{\lambda_z^2}$
λ_z	Константа скорости для терминальной фазы; рассчитывается по логарифмически-линейной регрессии не нормированных на массу данных терминальной фазы с точками данных выше предела обнаружения
AUC	$\text{AUC} = \text{AUC}(0-t_{\text{последнее}}) + C_{\text{последняя, вычисленная}} / \lambda_z$
AUC _{норм}	AUC поделенная на нормированную на массу тела дозу (мг/кг)

С. Пример осуществления фармацевтической композиции

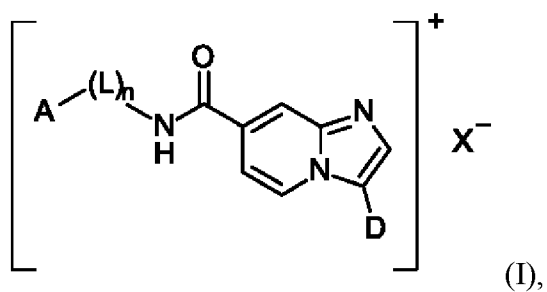
Соединения согласно настоящему изобретению могут быть составлены в фармацевтическую композицию следующим образом:

Раствор для внутривенного введения:

Соединение согласно настоящему изобретению растворяли при концентрации ниже растворимости насыщения в физиологически приемлемом растворителе (например, изотоническом растворе хлорида натрия, 5%-ом растворе глюкозы и/или 30%-ом растворе ПЭГ 400). Раствор стерильно отфильтровывали и разливали в стерильные и апирогенные инъекционные емкости.

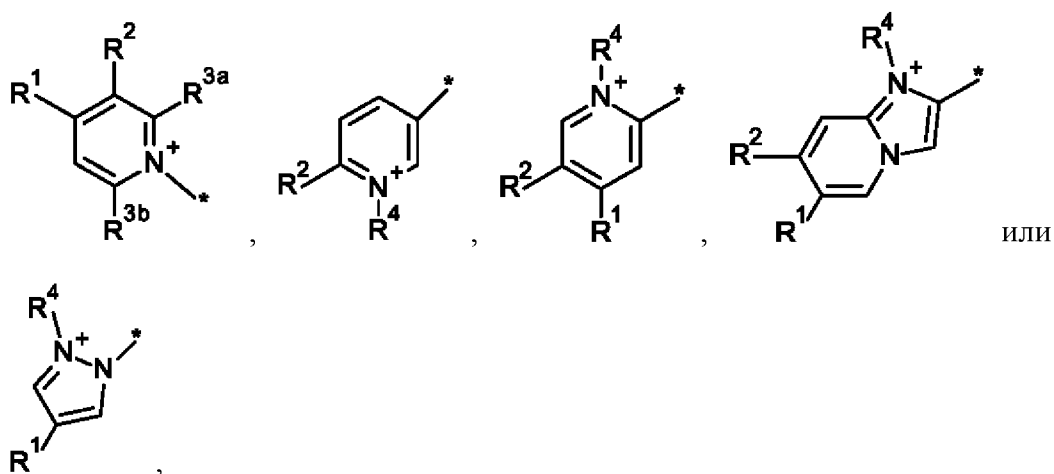
Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



в которой

A представляет собой положительно заряженный азаетероароматический фрагмент формулы



где

* означает место присоединения,

R^1 , R^2 , и R^{3a} , R^{3b} независимо друг от друга представляют собой остаток, выбранный из группы водорода, амина, (C_1-C_4) -алкила, (C_1-C_4) -алкокси, моно- (C_1-C_4) -алкиламина, ди- (C_1-C_4) -алкиламина, фенокси и пиперидин-1-

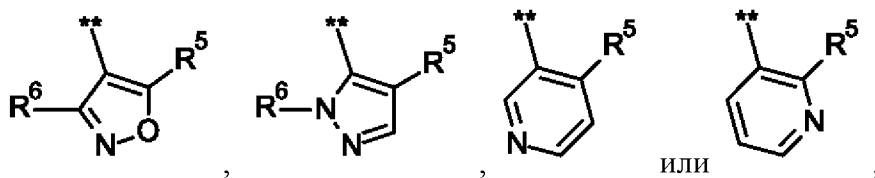
ила,

причем фенокси и пиперидин-1-ил могут быть замещены (C₁-C₄)-алкилом и/или фтором, и

причем алкильные группы в (C₁-C₄)-алкиле, (C₁-C₄)-алкокси, моно-(C₁-C₄)-алкиламино и ди-(C₁-C₄)-алкиламино, каждая может быть до пяти раз замещена фтором,

R⁴ представляет собой (C₁-C₄)-алкил, который может быть до пяти раз замещен фтором, или представляет собой группу формулы CH₂CN, CH₂CONH₂,

D представляет собой гетероароматический фрагмент формулы



где

** означает место присоединения,

R⁵ и R⁶ независимо друг от друга представляют собой водород, (C₁-C₄)-алкил или (C₁-C₄)-алкокси,

причем (C₁-C₄)-алкил и (C₁-C₄)-алкокси, каждый может быть до пяти раз замещен фтором,

L представляет собой CH₂,

n представляет собой число 0, 1, 2 или 3, и

X^- представляет собой физиологически безопасный анион,

и сольваты, соли и сольваты солей.

2. Соединения формулы (I) по п. 1, в которых

R^1 , R^2 , и R^{3a} , R^{3b} независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, этиламино, диметиламино, метиламино, amino, метила, этила, трифторметила, трет-бутила, изопропила, фенокси или пиперидин-1-ила,

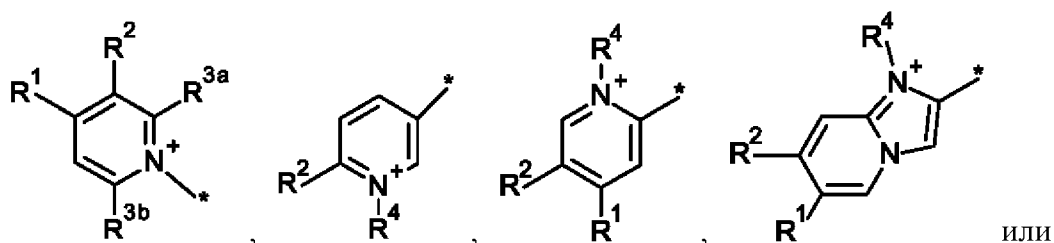
R^4 представляет собой метил,

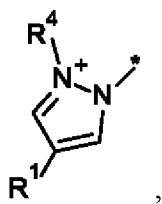
R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой водород, метил, этил, изопропил или метокси,

n представляет собой число 1 или 2,

X^- представляет собой бромид, хлорид или формиат и

A представляет собой положительно заряженный азатетероароматический фрагмент формулы

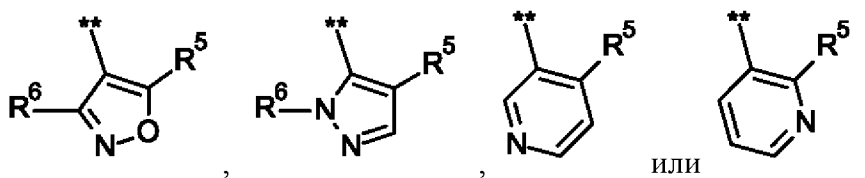




где

* означает место присоединения,

D представляет собой гетероароматический фрагмент формулы



где

** означает место присоединения, и

L представляет собой CH₂,

а также их сольваты, соли и сольваты солей.

3. Соединения формулы (I) по п. 1 или 2, в которых

R¹ представляет собой водород или метиламино,

R² представляет собой водород или метил,

R^{3a}, R^{3b} представляет собой водород,

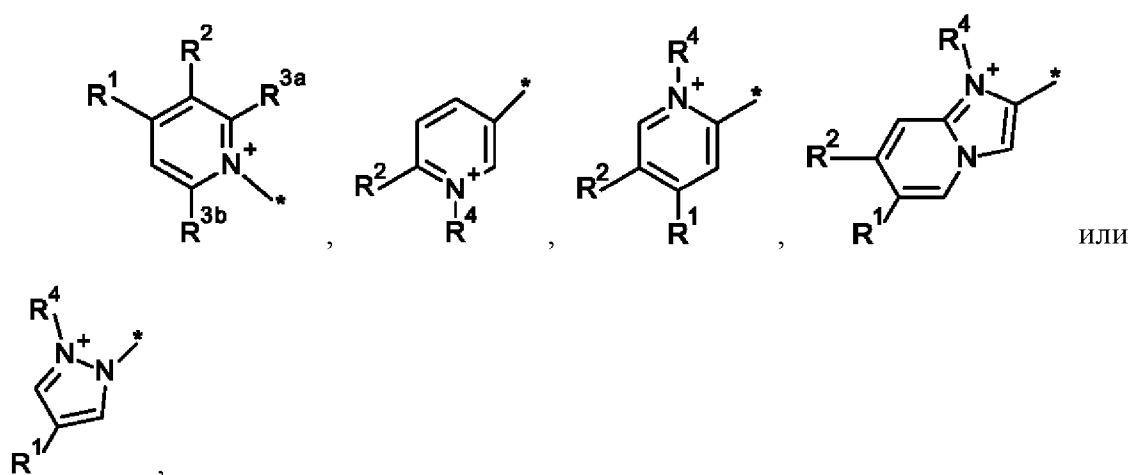
R^4 представляет собой метил,

R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой метил, метокси или водород,

n представляет собой число 1 или 2,

X^- представляет собой бромид, хлорид или формиат и

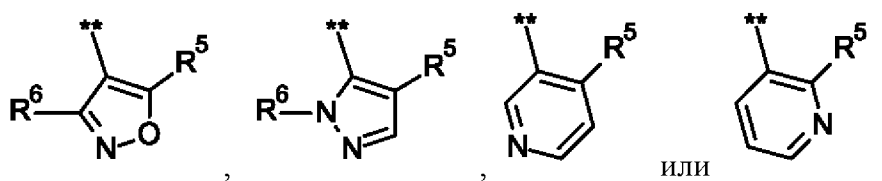
A представляет собой положительно заряженный азаетероароматический фрагмент формулы



где

* означает место присоединения,

D представляет собой гетероароматический фрагмент формулы



где

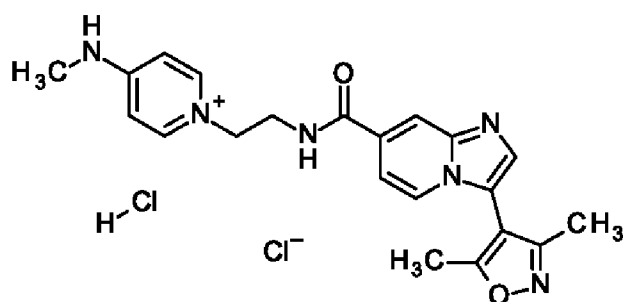
** означает место присоединения и

L представляет собой CH_2 ,

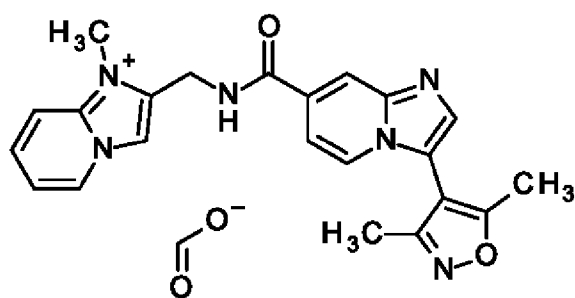
а также их сольваты, соли и сольваты солей.

4. Соединение формулы (I) по п. 1, 2 или 3, выбранное из группы, состоящей из

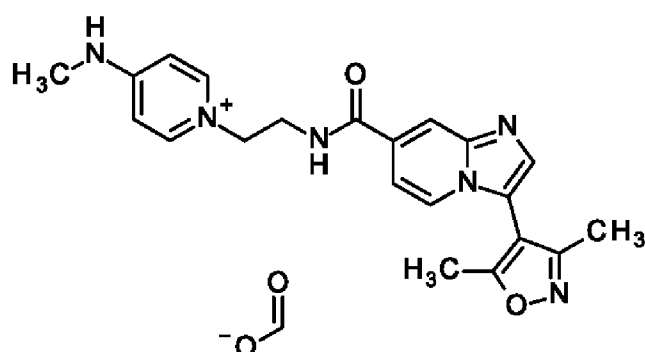
1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния хлорид гидрохлорида



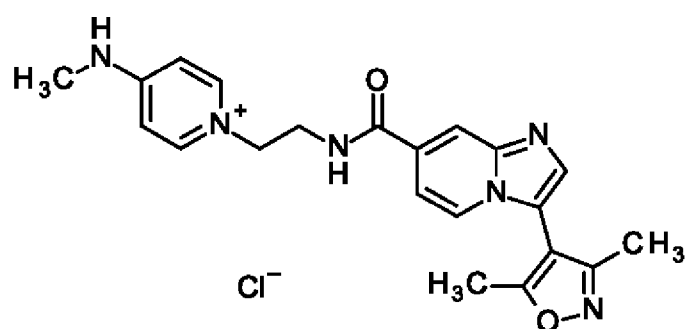
2-[({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)метил]-1-метилимидазо[1,2-а]пиридин-1-ия формиата



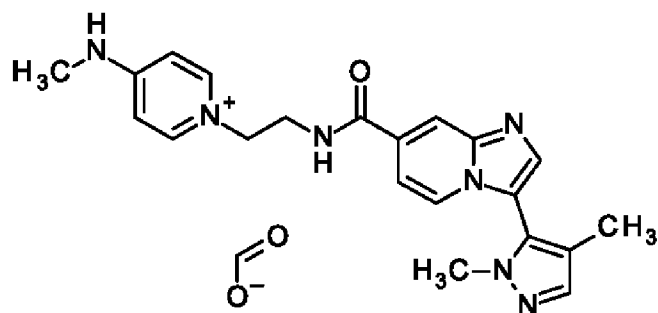
1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния формиата



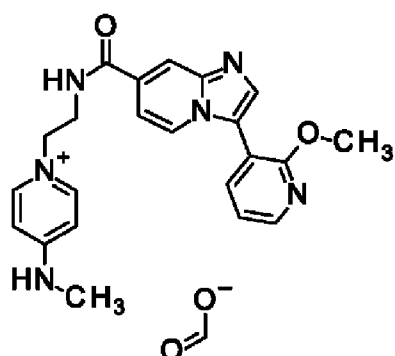
1-[2-({[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния хлорида



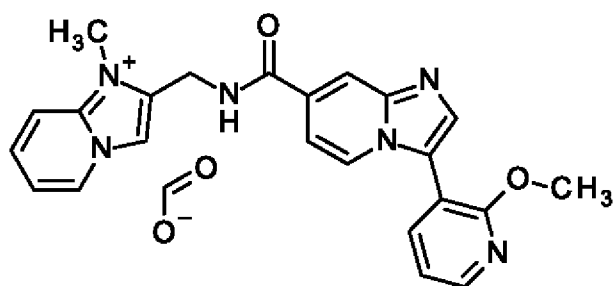
1-[2-({[3-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния формиата



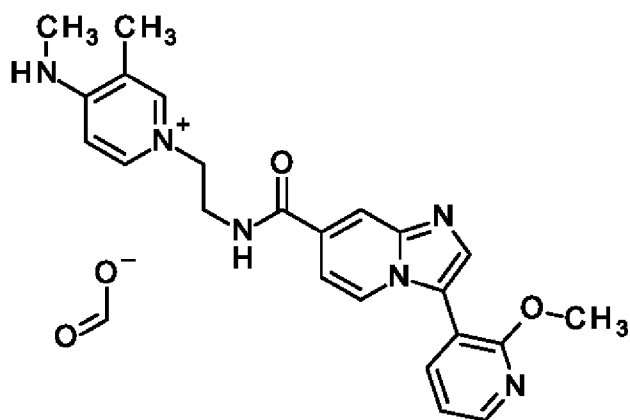
1-[2-({[3-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния формиата



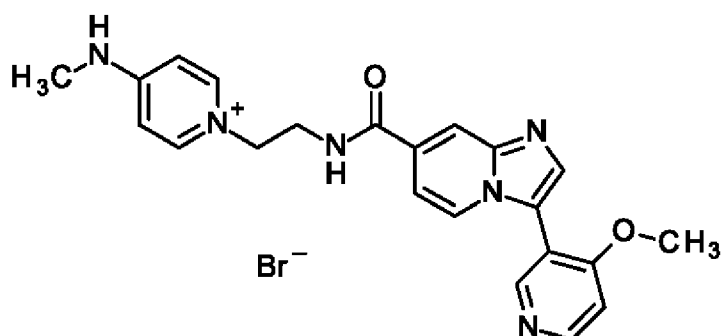
2-[({[3-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)метил]-1-метилимидазо[1,2-а]пиридин-1-ия формиата



1-[2-({[3-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-3-метил-4-(метиламино)пиридиния формиата



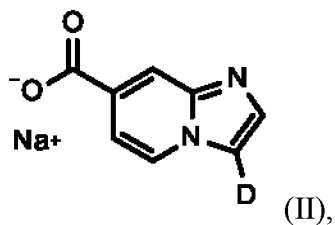
1-[2-({[3-(4-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]карбонил}амино)этил]-4-(метиламино)пиридиния бромида



а также их сольватов, солей и сольватов солей.

5. Способ получения соединений формулы (I), как определено в п.п. 1 - 4, отличающийся тем, что

соединение формулы (II) или его соответствующую карбоновую кислоту



где D имеет значения, указанные выше, в инертном растворителе, с конденсирующим средством, таким как, например, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид, в присутствии основания, такого как, например, 4-диметиламинопиридин, подвергают реакции с соединением формулы (III)

A-(L)_n-NH₂ (III),

в котором A, L и n имеют указанные выше значения.

6. Соединение формулы (I), как определено в п.п. 1 - 4, для лечения и/или профилактики заболевания.
7. Соединение формулы (I), как определено в п.п. 1 - 4, для применения в способе лечения и/или профилактики острой сердечной недостаточности, правосторонней сердечной недостаточности, левосторонней сердечной недостаточности, общей недостаточности, диабетической сердечной недостаточности, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), диастолической сердечной недостаточности, сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF, систолическая сердечная недостаточность), нестабильной стенокардии, миокардиальной ишемии, острого коронарного синдрома, NSTEMI (инфаркт миокарда без элевации ST), STEMI (инфаркт миокарда с элевацией ST), ишемического повреждения сердечной мышцы, инфаркта миокарда, дисфункции коронарных микрососудов, микрососудистой обструкции, феномена нарушения микроциркуляции обструктивного генеза, транзиторных и ишемических атак, ишемического и геморрагического инсульта, заболеваний периферических и коронарных сосудов, нарушений периферического кровообращения, окклюзии периферических артерий, первичного и вторичного синдрома Рейно, нарушений микроциркуляции, артериальной легочной гипертензии, спазмов коронарных артерий и периферических артерий, рестенозов как после тромболитических терапий, чрескожной транслуминальной ангиопластики (РТА), транслуминальной коронарной ангиопластики (РТСА), реперфузионных повреждений, эндотелиальной дисфункции, ишемической кардиомиопатии, почечной недостаточности, нефропатий и связанной со стрессом гипертензии.
8. Применение соединения формулы (I), как определено в п.п. 1 - 4, для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики острой сердечной недостаточности, правосторонней сердечной недостаточности, левосторонней сердечной недостаточности, общей недостаточности, диабетической сердечной недостаточности, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), диастолической сердечной

недостаточности, сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF, систолическая сердечная недостаточность), коронарного заболевания сердца, стабильной и нестабильной стенокардии, миокардиальной ишемии, острого коронарного синдрома, NSTEMI (инфаркт миокарда без элевации ST), STEMI (инфаркт миокарда с элевацией ST), ишемического повреждения сердечной мышцы, инфаркта миокарда, дисфункции коронарных микрососудов, микрососудистой обструкции, феномена нарушения микроциркуляции обструктивного генеза, транзиторных и ишемических атак, ишемического и геморрагического инсульта, заболеваний периферических и коронарных сосудов, нарушений периферического кровообращения, окклюзии периферических артерий, первичного и вторичного синдрома Рейно, нарушений микроциркуляции, артериальной легочной гипертензии, спазмов коронарных артерий и периферических артерий, рестенозов как после тромболитических терапий, чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА), транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), реперфузионных повреждений, эндотелиальной дисфункции, ишемической кардиомиопатии, почечной недостаточности, нефропатий и связанной со стрессом гипертензии.

9. Лекарственное средство, содержащее соединение, как определено в п.п. 1 - 4, в комбинации с одним или более инертным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.
10. Лекарственное средство, содержащее соединение, как определено в п.п. 1 - 4, в комбинации с одним или более активными веществами, выбранными из группы антиагрегантов, антикоагулянтов, профибринолитических веществ, веществ, влияющих на энергетический метаболизм сердца, а также функцию митохондрий/продукцию активных форм кислорода, антигипертензивных средств, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, средств, изменяющих метаболизм жиров, активных веществ, изменяющих метаболизм глюкозы, и активных веществ для лечения тревоги и боли, таких как бензодиазепины и опиаты.

11. Лекарственное средство по п. 9 или 10 для лечения и/или профилактики острой сердечной недостаточности, правосторонней сердечной недостаточности, левосторонней сердечной недостаточности, общей недостаточности, диабетической сердечной недостаточности, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFrEF), диастолической сердечной недостаточности, сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF, систолическая сердечная недостаточность), коронарного заболевания сердца, стабильной и нестабильной стенокардии, миокардиальной ишемии, острого коронарного синдрома, NSTEMI (инфаркт миокарда без элевации ST), STEMI (инфаркт миокарда с элевацией ST), ишемического повреждения сердечной мышцы, инфаркта миокарда, дисфункции коронарных микрососудов, микрососудистой обструкции, феномена нарушения микроциркуляции обструктивного генеза, транзиторных и ишемических атак, ишемического и геморрагического инсульта, заболеваний периферических и коронарных сосудов, нарушений периферического кровообращения, окклюзии периферических артерий, первичного и вторичного синдрома Рейно, нарушений микроциркуляции, артериальной легочной гипертензии, спазмов коронарных артерий и периферических артерий, рестенозов как после тромболитических терапий, чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА), транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), реперфузионных повреждений, эндотелиальной дисфункции, ишемической кардиомиопатии, почечной недостаточности, нефропатий и связанной со стрессом гипертензии.
12. Способ лечения и/или профилактики острой сердечной недостаточности, правосторонней сердечной недостаточности, левосторонней сердечной недостаточности, общей недостаточности, диабетической сердечной недостаточности, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFrEF), диастолической сердечной недостаточности, сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF, систолическая сердечная недостаточность), коронарного заболевания сердца, стабильной и нестабильной стенокардии, миокардиальной ишемии, острого коронарного синдрома, NSTEMI (инфаркт миокарда без элевации ST), STEMI (инфаркт миокарда с элевацией ST), ишемического повреждения сердечной мышцы,

инфаркта миокарда, дисфункции коронарных микрососудов, микрососудистой обструкции, феномена нарушения микроциркуляции обструктивного генеза, транзиторных и ишемических атак, ишемического и геморрагического инсульта, заболеваний периферических и коронарных сосудов, нарушений периферического кровообращения, окклюзии периферических артерий, первичного и вторичного синдрома Рейно, нарушений микроциркуляции, артериальной легочной гипертензии, спазмов коронарных артерий и периферических артерий, рестенозов как после тромболитических терапий, чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА), транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), реперфузионных повреждений, эндотелиальной дисфункции, ишемической кардиомиопатии, почечной недостаточности, нефропатий и связанной со стрессом гипертензии, у людей и животных, с применением эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I), как определено в п.п. 1 - 4, или лекарственного средства, как определено в п.п. 9-11.