

(19) C2 (11) 64741 (13) UA

(98) вул. Мішина, 4, кв. 39, м. Київ, 03151

(85) 1999-09-27

(74) Крилова Надія Іванівна, (UA)

(45) [2004-03-15]

(43) [2000-08-15]

(24) 2004-03-15

(22) 1998-02-17

(12) null

(21) 99084654

(46) 2004-03-15

(86) 1998-02-17 PCT/SE98/00275

(30) 9700661-3 1997-02-25 SE

(54) ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ ІМІДАЗОПІРИДИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ПРИГНІЧЕННЯ СЕКРЕЦІЇ ШЛУНКОВОЇ КИСЛОТИ АБО ЛІКУВАННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ ЗАПАЛЮВАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АБО ПРОФІЛАКТИКИ СТАНІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ІНФІКУВАННЯМ НЕ ЛІСОВАСТЕР PYLORI СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКУ СОЕДИНЕННЯ ДЛЯ ІНГІБІРОВАНИЯ СЕКРЕЦИИ ЖЕЛУДОЧНОЙ КИСЛОТЫ COMPOUNDS FOR INHIBITION OF GASTRIC ACID SECRETION

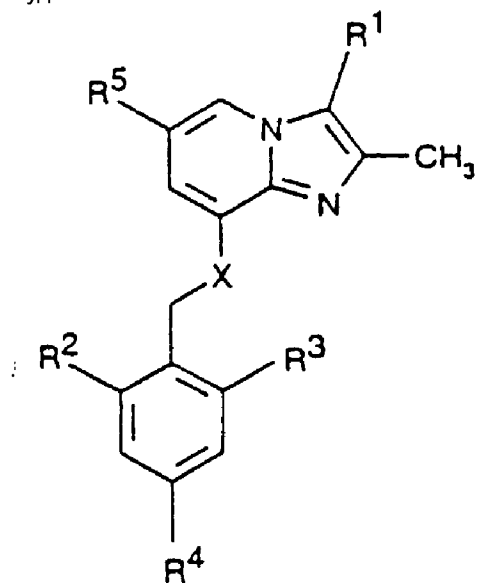
(56) EP 0033094 B1, 05.08.1981 2 EP 0204285 B1, 10.12.1986 2 J. Med. Chem., vol. 34, 1991, James J. Kaminski et al, "Antiulcer Agents. 5. Inhibition of Gastric H⁺/K⁺-ATPase by Substituted Imidazo(1,2-a)pyridines and Related Analogues and Its Implication in Modeling the High Affinity Potassium Ion Binding Site of Gastric..." pp. 533-541 3 J. Med. Chem., vol. 32, 1989, James J. Kaminski et al, "Antiulcer Agents. 4. Conformational Considerations and the Antiulcer Activity of Substituted Imidazo(1,2-a)pyridines and Related Analogues" pp. 1686-1700 3 J. Med. Chem., vol. 30, 1987, James J. Kaminski et al, "Antiulcer Agents. 3. Structure-Activity-Toxicity Relationships of Substituted Imidazo(1,2-a)pyridines and a Related Imidazo(1,2-a)pyrazine" pp. 2047-2051 3 J. Med. Chem., vol. 30, 1987, James J. Kaminski et al, "Antiulcer Agents. 2. Gastric Antisecretory, Cytoprotective, and Metabolic Properties of Substituted Imidazo(1,2-a)pyridines and Analogues" pp. 2031-2046 3 J. Med. Chem., vol. 28, 1985, James J. Kaminski et al, "Antiulcer Agents. 1. Gastric Antisecretory and Cytoprotective Properties of Substituted Imidazo(1,2-a)pyridines" pp. 876-892 3

(71)

(72) SE Амін Косрат SE Амін Косрат SE Амін Косрат FI Далстрьом Мікаель FI Далстрьом Мікаель FI Далстрьом Мікаель SE Нордберг Петер SE Нордберг Петер SE Nordberg Peter SE Старке Ингемар SE Старке Ингемар SE Старке Ингемар

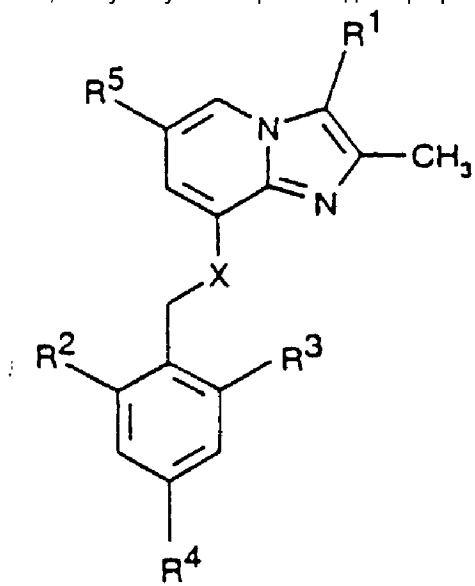
(73) SE АСТРА АКТИЇБОЛАГ SE АСТРА АБ SE ASTRA АБ

Изобретение касается производных имидазопиридина формулы I, в которых фенильные группировки замещены низшим алкилом в 2 и 6 позициях и которые способны ингибировать экзогенно или эндогенно стимулированную секрецию желудочной кислоты и, таким образом, могут быть использованы для профилактики и лечения желудочно-кишечных воспалительных заболеваний.



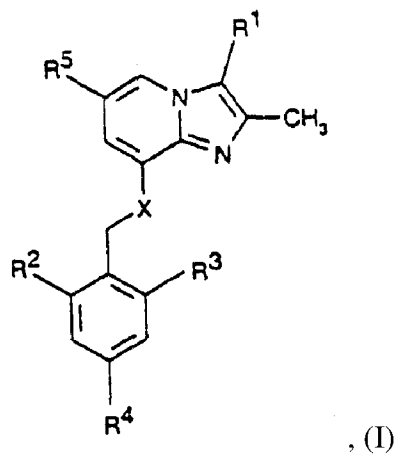
I

Винахід стосується похідних імідазопіридину формули I, у яких фенільне угруповання заміщено нижчим алкілом у 2 та 6 позиціях і які здатні інгібувати екзогенно або ендогенно стимульовану секрецію шлункової кислоти і, таким чином, можуть бути використані для профілактики і лікування шлунково-кишкових запалювальних захворювань.

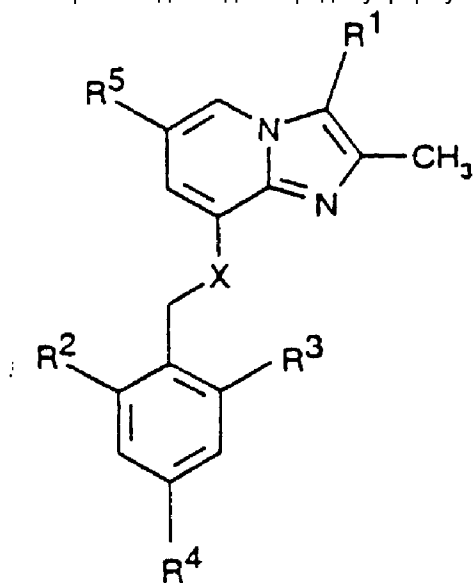


I

The present invention relates to imidazo pyridine derivatives of formula (I), in which the phenyl moiety is substituted with lower alkyl in 2- and 6-position, which inhibit exogenously or endogenously stimulated gastric acid secretion and thus can be used in the prevention and treatment of gastrointestinal inflammatory diseases.



1. Заміщені похідні імідазопіридину формули I



або їх фармацевтично прийнятна сіль, де

R¹ - CH₃ або CH₂OH,

R² - нижчий алкіл,

R³ - нижчий алкіл,

R⁴ - H або галоген,

R⁵ - H, галоген або нижчий алкіл,

X - NH або O.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що у ній

R² - C₁-C₄алкіл,

R³ - C₁-C₄алкіл,

R⁵ - H, галоген або C₁-C₄алкіл, а

R¹, R⁴ та X визначено у п. 1.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, яка відрізняється тим, що у ній

R² - CH₃ або CH₂CH₃,

R³ - CH₃ або CH₂CH₃,

R⁴ - H, Br, Cl або F,

R⁵ - H, CH₃, Br, Cl або F, а

R¹ та X визначені у п. 1.

4. Сполука за п. 3, яка відрізняється тим, що у ній

R⁵ - H, CH₃ або F, а

R¹, R², R³, R⁴ та X визначені у п. 3.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що являє собою 8-(2,6-диметилбензиламіно)-2,3,6-триметилімідазо[1,2-а]піридин або його фармацевтично прийнятну сіль.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що являє собою 8-(2,6-диметилбензиламіно)-3-гідроксиметил-2-метилімідазо[1,2-а]піридин або його фармацевтично прийнятну сіль.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що являє собою 2,3-диметил-8-(2,6-диметил-4-фторбензиламіно)імідазо[1,2-а]піридин або його фармацевтично прийнятну сіль.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що являє собою 2,6-диметил-8-(2,6-диметилбензиламіно)-3-гідроксиметилімідазо[1,2-а]піридин або його фармацевтично прийнятну сіль.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що являє собою 2,6-диметил-8-(2,6-диметил-4-фторбензиламіно)-3-гідроксиметилімідазо[1,2-а]піридин або його фармацевтично прийнятну сіль.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що являє собою 8-(2,6-диметил-4-фторбензиламіно)-2,3,6-триметилімідазо[1,2-а]піридин або його фармацевтично прийнятну сіль.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що являє собою 2,3-диметил-8-(2,6-диметил-4-хлорбензиламіно)імідазо[1,2-а]піридин або його фармацевтично прийнятну сіль.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що являє собою 2,6-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-3-гідроксиметилімідазо[1,2-а]піридин або його фармацевтично прийнятну сіль.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що являє собою 8-(2,6-діетилбензиламіно)-2,6-диметил-3-гідроксиметилімідазо[1,2-а]піридин або його фармацевтично прийнятну сіль.

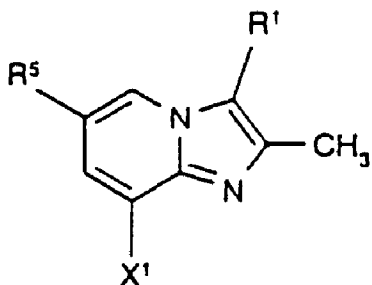
14. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що являє собою 8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-2,3,6-триметилімідазо[1,2-а]піридин або його фармацевтично прийнятну сіль.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що являє собою 8-(2,6-диметил-4-фторбензилокси)-3-гідроксиметил-2-метилімідазо[1,2-а]піридин або його фармацевтично прийнятну сіль.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що являє собою 2,6-диметил-8-(2,6-диметилбензилокси)-3-гідроксиметилімідазо[1,2-а]піридин або його фармацевтично прийнятну сіль.

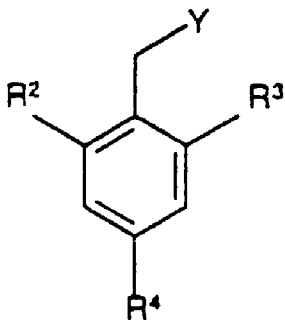
17. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що являє собою 2,6-диметил-8-(2-етил-4-фтор-6-метилбензиламіно)-3-гідроксиметилімідазо[1,2-а]піридин або його фармацевтично прийнятну сіль.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що являє собою 8-(2-етил-4-фтор-6-метилбензиламіно)-2,3,6-триметилімідазо-[1,2-а]піридин або його фармацевтично прийнятну сіль.
19. Сполука за будь-яким з пп. 1-18, яка відрізняється тим, що є гідрохлоридною сіллю.
20. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка відрізняється тим, що призначена для використання у терапії.
21. Сполука за будь-яким з пп.1-19, яка відрізняється тим, що її використовують для виготовлення медикаменту, призначеного для пригнічення секреції шлункової кислоти.
22. Сполука за будь-яким з пп.1-19, яка відрізняється тим, що її використовують для виготовлення медикаменту, призначеного для лікування або профілактики інфікування *Helicobacter pylori* слизової оболонки шлунку людини і пристосованого для уведення у сполученні з щонайменше одним антимікробним агентом.
23. Спосіб отримання сполуки за будь-яким з пп. 1-19, який передбачає операцію уведення сполуки загальної формули II



II

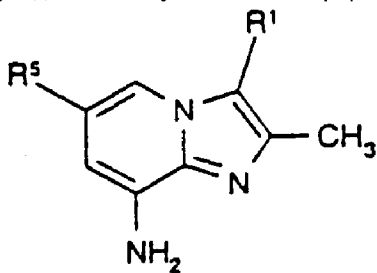
де X¹ - NH₂ або OH, а R¹ та R⁵ визначені, як для формули I, у реакцію з сполуками загальної формули III



III

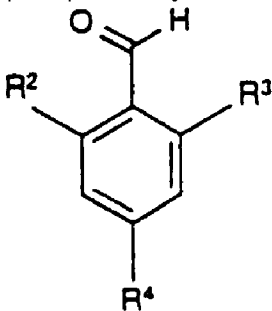
де R², R³, R⁴ визначені, як для формули I, а Y - група, здатна відщеплюватись, у нейтральному розчиннику у присутності основи або без неї.

24. Спосіб отримання сполуки за будь-яким з пп. 1-19, який передбачає операцію уведення сполуки загальної формули IV



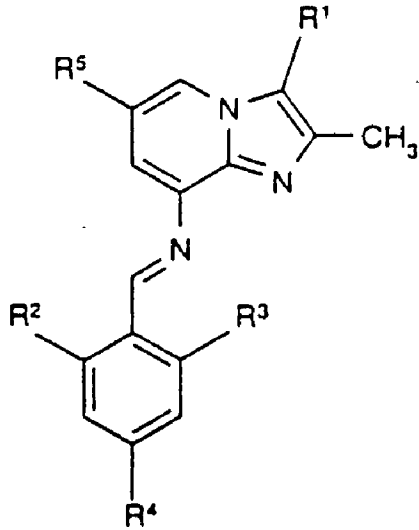
IV

де R¹, R⁵ визначені, як для формули I, у реакцію з сполуками загальної формули V



V

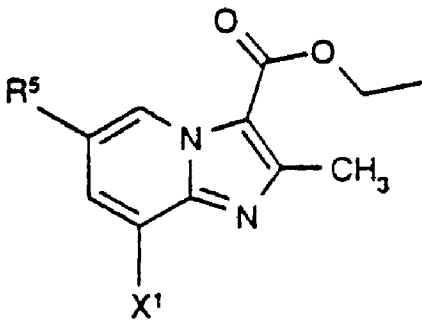
де R^2 , R^3 , R^4 визначені, як для формули I, бажано у присутності кислоти Льюїса, у інертному розчиннику, що дає сполуку формули VI



VI

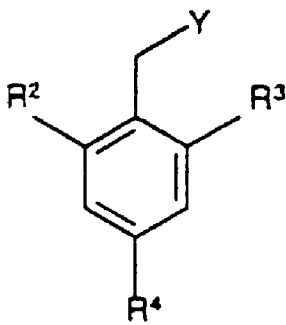
де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 визначені, як для формули I, з подальшим відновленням цієї сполуки до сполуки загальної формули I, у якій X - NH, за стандартних умов у інертному розчиннику.

25. Спосіб отримання сполуки за будь-яким з пп. 1-19, який передбачає операцію уведення сполуки загальної формули VII



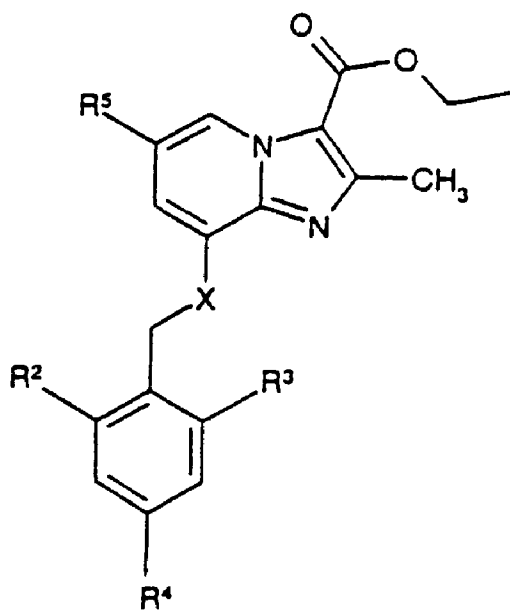
VII

де X^1 - NH_2 або OH , а R^5 визначено, як для формули I, у реакцію з сполуками загальної формули III



III

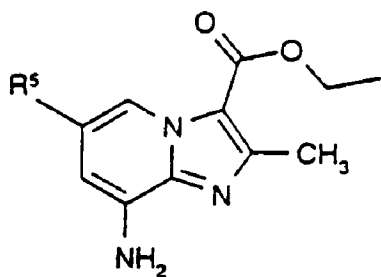
де R^2 , R^3 , R^4 визначені для формули I, а Y - група, здатна відщеплюватись, що дає сполуку формули VIII



VIII

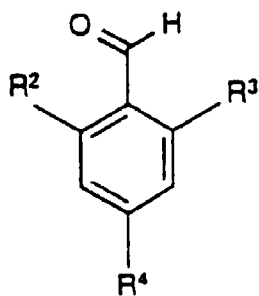
де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та X визначені, як для формули I, з подальшим відновленням сполук загальної формули VIII, до сполук загальної формули I, у яких R^1 - CH_2OH , у нейтральному розчиннику за стандартних умов.

26. Спосіб отримання сполуки за будь-яким з пп. 1-19, який передбачає операцію уведення сполуки загальної формули IX



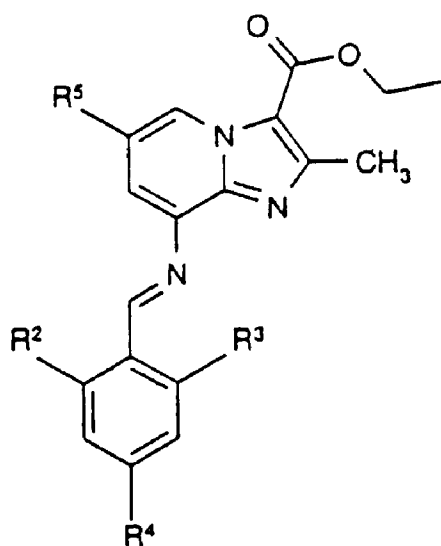
IX

де R^5 визначено, як для формули I, у реакцію з сполуками формули V



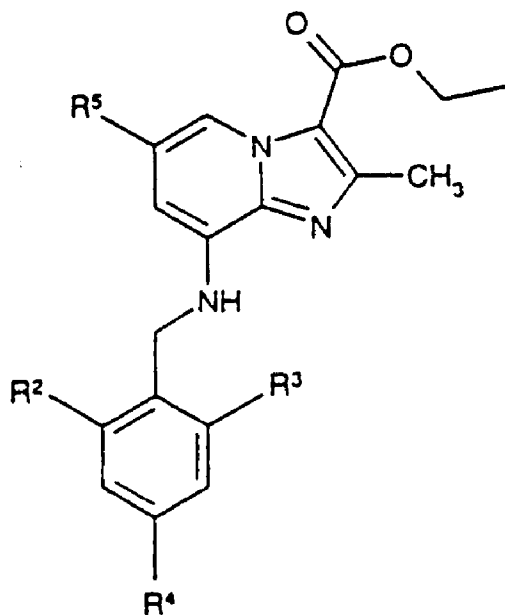
V

де R^2 , R^3 , R^4 визначені, як для формули I, у присутності кислоти Льюїса, у інертному розчиннику, що дає сполуки загальної формули X



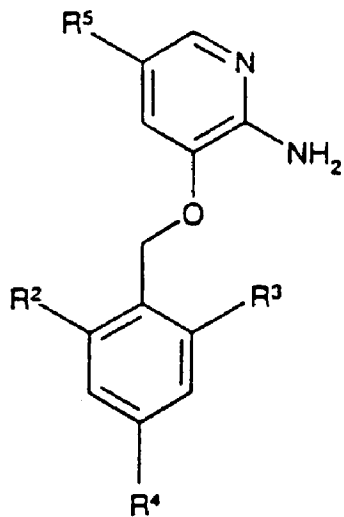
X

де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 визначені, як для формули I, з подальшим відновленням сполук формули X у інертному розчиннику за стандартних умов до сполук загальної формули XI



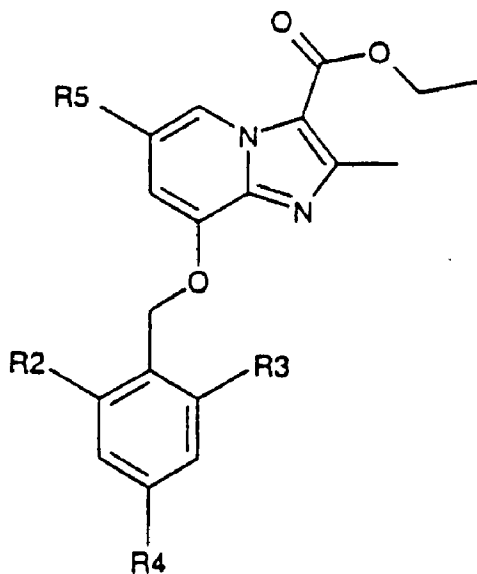
XI

де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 визначені, як для формули I, з подальшим відновленням сполук загальної формули XI у інертному розчиннику за стандартних умов до сполуки загальної формули I, у якій R^1 - CH_2OH , а X - NH. 27. Спосіб отримання сполуки за будь-яким з пп. 1-19, який передбачає операцію уведення сполуки загальної формули XII



XII

де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 визначені, як для формули I, у реакцію з сполуками загальної формули $CH_3COCH(Z)COOCH_2CH_3$, у яких Z - Br або Cl, у інертному розчиннику, що дає сполуки загальної формули XIII



XIII

де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 визначені, як для формули I, з подальшим відновленням сполук загальної формули XIII у інертному розчиннику за стандартних умов до сполук загальної формули I, у яких R^1 - CH_2OH , а X - O.

28. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-19 і фармацевтично прийнятний носій.

29. Спосіб придушення секреції шлункової кислоти або лікування шлунково-кишкових запальювальних захворювань у ссавця, включаючи людину, який передбачає уведення ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-19.

30. Спосіб лікування або профілактики станів, пов'язаних з інфікуванням *Helicobacter pylori* слизової оболонки шлунку людини, який передбачає уведення ссавцю, включаючи людину, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-19 у сполученні з щонайменше одним антимікробним агентом.

31. Фармацевтична композиція, призначена для придушення секреції шлункової кислоти або лікування шлунково-кишкових запальювальних захворювань, у якій активним інгредієнтом є сполука за будь-яким з пп. 1-19.

32. Фармацевтична композиція, призначена для лікування або профілактики станів, пов'язаних з інфікуванням *Helicobacter pylori* слизової оболонки шлунку людини, у якій активним інгредієнтом є сполука за будь-яким з пп. 1-19 у сполученні з щонайменше одним антимікробним агентом.

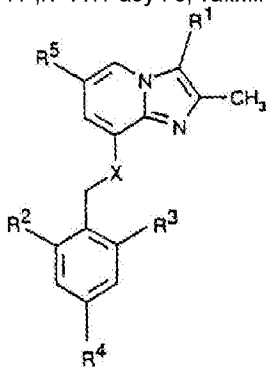
Винахід стосується нових сполук і їх терапевтично прийнятних солей, які придушують екзогенно або ендогенно стимульовану секрецію шлункової кислоти і, таким чином, можуть бути використані для профілактики і лікування шлунково-кишкових запалювальних захворювань. Винахід стосується також використання сполук згідно з винаходом у терапії, способів виготовлення таких нових сполук, терапевтичних композицій, у яких активним інгредієнтом є щонайменше одна сполука згідно з винаходом або її терапевтично прийнятна сіль, і використання активних сполук для виготовлення медикаментів для медичного використання, як зазначено вище.

Відомо, що імідазо[1,2-а]піридини використовуються для лікування пептичних виразкових захворювань (див., наприклад, EP-B-003094, US 4 450 164, EP-B-0204285 та US 4 725 601, а також публікації J.J. Kaminski et al., The Journal of Medical Chemistry, vol. 28, 876-892, 1985; vol. 30, 2031-2046, 1987; vol. 30, 2047-2051, 1987; vol. 32, 1686-1700, 1989; vol. 34, 533-541, 1991).

Похідну імідазопіридину, заміщену у позиції 8 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂CH₂O, описано у EP-B-0033094 і як "Сполуку No.49" у Kaminski et al., J. Med. Chem., vol. 28, 876-892, 1985. Проте, згідно з подальшими публікаціями, ця сполука не виявила сприятливих властивостей при випробуваннях на придушення секреції шлункової кислоти.

Огляд фармакології щодо транспортування шлункової кислоти (H⁺,K⁺-АТРаза) - див Sachs et al. (1995), Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 35, 277-305).

Було виявлено, що сполуки формули I, які є заміщеними похідними імідазопіридину і у яких фенольне угруповання заміщено нижчим алкілом у позиціях 2 та 6, особливо ефективно інгібують шлунково-кишкову H⁺,K⁺-АТРазу і є, таким чином, інгібіторами секреції шлункової кислоти.



I

або її фармацевтично прийнятною солі, де

R¹ – CH₃ або CH₂OH,

R² - нижчий алкіл,

R³ - нижчий алкіл,

R⁴ - H або галоген,

R⁵ - H, галоген або нижчий алкіл,

X - NH або O.

Тут і далі термін "нижчий алкіл" означає лінійну або розгалужену групу з 1-6, бажано 1-4 атомами карбону. Прикладами нижчого алкілу є метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, sec-бутил, t-бутил і лінійно- або розгалужено-ланцюгові пентил і гексил. Бажаними нижчими алкілами є метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, sec-бутил і t-бутил.

Галоген - це фтор, хлор, бром і йод.

Винахід включає чисті енантіомери, рацемічні суміші і нерівні суміші двох енантіомерів, усі можливі діастереомерні форми (чисті енантіомери, рацемічні суміші і нерівні суміші двох енантіомерів), а також похідні сполуки формули I, які мають біологічні властивості сполук формули I.

Залежно від типу реакції кінцеві продукти формули I можуть бути у нейтральній або сольовій формі. Винахід включає вільну основу і солі цих кінцевих продуктів.

Солі приєднання кислот нових сполук можуть бути у відомі способи перетворені у вільну основу основними агентами, наприклад, лугами або через іонообмін.

Для приготування солей приєднання кислот бажано використовувати такі кислоти, які утворюють терапевтично прийнятні солі. Прикладами можуть бути гідрогалогенні кислоти, наприклад, гідрохлоридна, сульфурова кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, аліфатичні, аліциклічні, ароматичні або гетероциклічні карбонові або сульфонові кислоти, наприклад, мурашина, оцтова, пропіонова, сукцинова, гліколева, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, малеїнова, гідроксималеїнова, піровиноградна, p-гідроксибензойна, ембонова, метансульфонова, етансульфонова, гідроксетансульфонова, галогенбензолсульфонова, толуолсульфонова або нафталінсульфонова кислота.

Згідно з винаходом, бажаними сполуками є сполуки формули I, у яких R² – CH₃ або CH₂CH₃, яких R³ – CH₃ або CH₂CH₃, R⁴ - H, Br, Cl або F, R⁵ - H, CH₃, Br, Cl або F, бажано H, CH₃ або F.

Особливо бажаними сполуками згідно з винаходом є:

8-(2,6-диметилбензиламіно)-2,3,6-триметилімідазо[1,2-а]піридин,

8-(2,6-диметилбензиламіно)-3-гідроксиметил-2-метилімідазо[1,2-а]піридин,

2,3-диметил-8-(2,6-диметил-4-фторбензиламіно)імідазо[1,2-а]піридин,

2,6-диметил-8-(2,6-диметилбензиламіно)-3-гідроксиметилімідазо[1,2-а]піридин,

2,6-диметил-8-(2,6-диметил-4-фторбензиламіно)-3-гідроксиметилімідазо[1,2-а]піридин,

8-(2,6-диметил-4-фторбензиламіно)-2,3,6-триметилімідазо[1,2-а]піридин,

2,3-диметил-8-(2,6-диметил-4-хлорбензиламіно)імідазо[1,2-а]піридин,

2,6-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-3-гідроксиметилімідазо[1,2-а]піридин,

8-(2,6-діетилбензиламіно)-2,6-диметил-3-гідроксиметилімідазо[1,2-а]піридин,

8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-2,3,6-триметилімідазо[1,2-а]піридин,

8-(2,6-диметил-4-фторбензилокси)-3-гідроксиметил-2-метилімідазо[1,2-а]піридин,
 2,6-диметил-8-(2,6-диметилбензилокси)-3-гідроксиметилімідазо[1,2-а]піридин,
 2,6-диметил-8-(2-етил-4-фтор-6-метилбензиламіно)-3-гідроксиметилімідазо-[1,2-а]піридин,
 8-(2-етил-4-фтор-6-метилбензиламіно)-2,3,6-триметилімідазо-[1,2-а]піридин.

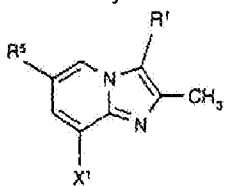
Приготування

Для виготовлення сполук формули I винахід передбачає процеси А, Б, В, Г, Д.

Процес А.

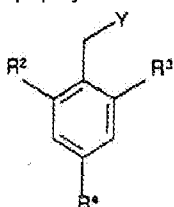
Процес А включає такі операції.

Сполуки загальної формули II



II

де X¹ - NH₂ або OH, а R¹, R⁵ визначено для формули I, уводять у реакцію з сполуками загальної формули III



III

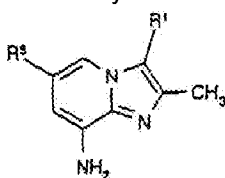
де R², R³, R⁴ визначено для формули I, а Y - група, здатна відщеплюватись, наприклад галогенова, тозилоксилова або мезилоксилова, з утворенням сполуки формули I.

Реакцію зручно проводити у нейтральному розчиннику, наприклад, ацетоні, ацетонітрилі, диметоксіетані, метанолі, етанолі або ДМФ у присутності основи або без неї. Основою може бути, наприклад, гідроксид лужного металу, зокрема, гідроксид натрію або калію, карбонат лужного металу, зокрема, карбонат натрію або калію, або органічний амін, зокрема, тріетиламін.

Процес Б

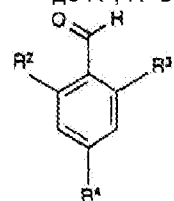
Процес Б приготування сполук загальної формули I, у яких X - NH, включає такі операції.

Сполуки загальної формули IV



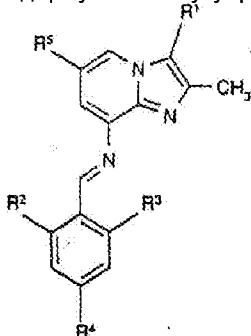
IV

де R¹, R⁵ визначено для формули I, уводять у реакцію з сполуками загальної формули V



V

де R², R³, R⁴ визначено для формули I, у присутності кислоти Льюїса, наприклад, хлориду цинку, і одержують сполуку формули VI



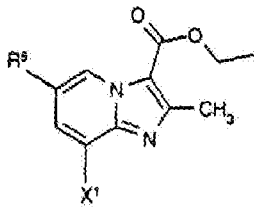
VI

де R¹, R², R³, R⁴, R⁵ визначено для формули I, після чого сполуки загальної формули VI відновлюють, наприклад, борогідридом натрію або ціаноборогідридом натрію, до сполуки загальної формули I, у якій X - NH. Реакцію можна проводити за стандартних умов у інертному розчиннику, наприклад, метанолі або етанолі.

Процес В

Процес В, призначений для приготування сполук загальної формули I, у яких R¹ - CH₂OH, передбачає такі операції.

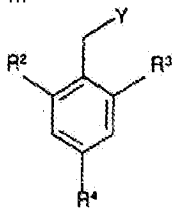
Сполуки загальної формули VII



VII

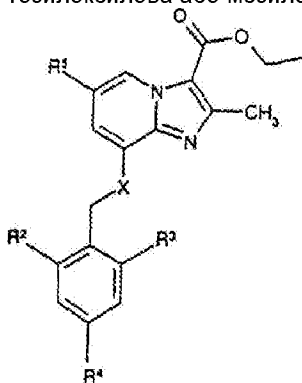
де X^1 - NH_2 або OH , а R^5 визначено для формули I, уводять у реакцію з сполуками загальної формули

III



III

де R^2 , R^3 , R^4 визначено для формули I, а Y - група, здатна відщеплюватись, наприклад галогенова, тозилоксилова або мезилоксилова, і одержують сполуку формули VIII



VIII

де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та X визначено для формули I.

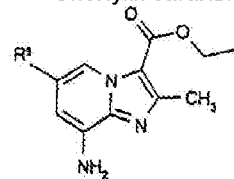
Цю реакцію зручно проводити у нейтральному розчиннику, наприклад, ацетоні, ацетонітрилі, диметоксіетані, метанолі, етанолі або ДМФ у присутності основи або без неї. Основою може бути, наприклад, гідроксид лужного металу, зокрема, гідроксид натрію або калію, карбонат лужного металу, зокрема, карбонат натрію або калію, або органічний амін, зокрема, тріетиламін.

Відновлення сполук загальної формули VIII, наприклад, алюмогідридом літію у ТГФ або етері дає сполуки загальної формули I, у яких $R^1 - CH_2OH$.

Процес Г

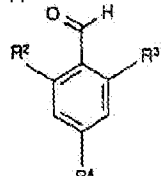
Процес Г, призначений для приготування сполук загальної формули I, у яких $R^1 - CH_2OH$, а $X - NH$, передбачає такі операції.

Сполуки загальної формули IX



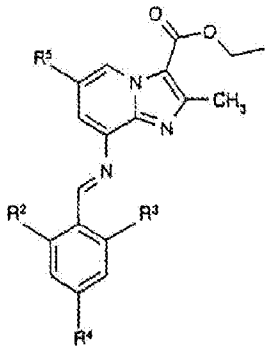
IX

де R^5 визначено для формули I, уводять у реакцію з сполуками загальної формули V



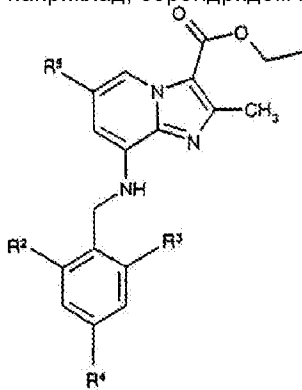
V

де R^2 , R^3 , R^4 визначено для формули I, у присутності кислоти Льюїса, наприклад, хлориду цинку до сполук формули X



X

де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 визначено для формули I, після чого сполуки загальної формули X відновлюють, наприклад, борогідридом натрію або ціаноборогідридом натрію, до сполук загальної формули XI



XI

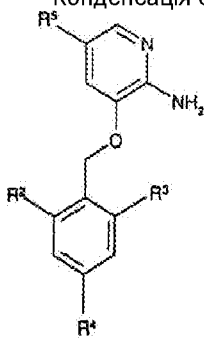
де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 визначено для формули I.

Реакцію можна проводити за стандартних умов у інертному розчиннику, наприклад, метанолі або етанолі.

Відновлення сполук загальної формули XI, наприклад, алюмогідридом літію у ТГФ або етері дає сполуки загальної формули I, у яких $R^1 = \text{CH}_2\text{OH}$, а X - NH.

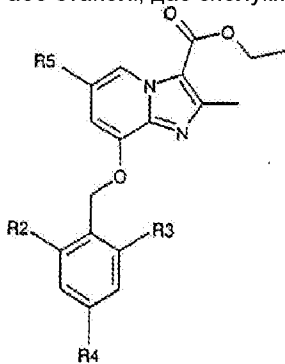
Процес Д

Конденсація сполук загальної формули XII



XII

де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 визначено для формули I, з α -галогенкарбонільними проміжними сполуками загальної формули $\text{CH}_3\text{COCH}(\text{Z})\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, у яких Z - Br або Cl, у інертному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі або етанолі, дає сполуки загальної формули XIII, у яких R^2 , R^3 , R^4 , R^5 визначено для формули I.



XIII

Відновлення сполук загальної формули XIII, наприклад, алюмогідридом літію у ТГФ або етері дає сполуки загальної формули I, у яких $R^1 = \text{CH}_2\text{OH}$, а X - O.

Використання у медицині

Винахід стосується також використання сполук формули I у терапії, зокрема для лікування шлунково-кишкових запальовальних захворювань. Винахід включає, крім того, використання сполуки формули I для приготування медикаменту, призначеного для інгібування секреції шлункової кислоти або для лікування шлунково-кишкових запальовальних захворювань.

Отже, сполуки згідно з винаходом можна використовувати для профілактики і лікування у ссавців

шлунково-кишкових запалювальних захворювань і шлункових захворювань, пов'язаних з кислотністю, наприклад, гастриту, виразки шлунку або дванадцятипалої кишки, рефлюкс-езофагіту і синдрому Цолінгера-Елісона. Ці сполуки можуть також використовуватись для лікування інших шлунково-кишкових захворювань, коли бажано інгібувати секрецію шлункової кислоти, наприклад, у пацієнтів з гастриномою або з гострою шлунковою кровотечею. Ці сполуки можуть бути корисними для пацієнтів, що проходять інтенсивне лікування, і для відвернення до- або післяопераційного всмоктування кислоти або стресової виразки.

Типова денна доза активного компонента може варіюватись у широких межах залежно від різних факторів, зокрема, від індивідуальної потреби пацієнта, способу уведення і захворювання. Взагалі дози активного компонента для орального і парентерального уведення становлять від 5 до 1000мг.

Фармацевтичні композиції

Винахід включає також фармацевтичні композиції, що містять як активний інгредієнт щонайменше одну сполуку згідно з винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль.

У цих композиціях сполуки згідно з винаходом можуть використовуватись разом з іншими активними інгредієнтами, наприклад, антибіотиками, зокрема з амоксиліном.

При клінічному застосуванні фармацевтичні композиції з сполуками згідно з винаходом можуть бути призначені для орального, ректального, парентерального або іншого способу уведення. Фармацевтична композиція містить сполуку згідно з винаходом у сполученні з одним або більше фармацевтично прийнятними інгредієнтами. Носієм може бути твердий, напівтвердий або рідкий розріджувач або капсула. Такі фармацевтичні препарати також включено у винахід. Звичайно активні сполуки складають 0,1-95% (за масою), бажано 0,1-20% (за масою) композиції для парентерального уведення і, бажано, 0,1-50% (за масою) композиції для орального уведення.

Фармацевтичні композиції з сполуками згідно з винаходом можуть виготовлятися у формі дозованих одиниць для орального уведення, які являють собою суміш обраної сполуки з твердими інгредієнтами у вигляді порошку, наприклад, лактозою, сахарозою, сорбітолом, манітолом, крохмалем, амілопектином, похідними целюлози, желатином, або іншим придатним для цього інгредієнтом, а також з дезінтегруючими і змащуючими агентами, наприклад, стеаратом магнію, стеаратом кальцію, стеарилфумаратом і поліетиленгліколевыми вісками. Суміш гранулюють або пресують у таблетки.

М'які желатинові капсули можуть містити суміш активної сполуки (або сполук) згідно з винаходом і рослинної олії, жиру або іншого носія, придатного для застосування з такими капсулами. Жорсткі желатинові капсули можуть містити гранули активної сполуки або активну сполуку у сполученні з твердими інгредієнтами у вигляді порошку, наприклад, лактозою, сахарозою, сорбітолом, манітолом, картопляним або кукурудзяним крохмалем, амілопектином, похідними целюлози або желатином.

Дозовані одиниці для ректального уведення можна виготовляти у формі (i) супозиторіїв, що містять активний агент у суміші з нейтральною жирною основою, (ii) желатинових ректальних капсул, що містять активний агент у суміші з рослинною олією, парафіновою олією або іншим носієм, придатним для застосування з такими капсулами, (iii) заздалегідь виготовлених мікроклізм, або (iv) сухих композицій для мікроклізм, які перед уведенням перетворюють у належний розчин.

Рідкі композиції для орального уведення готують у вигляді сиропів або суспензій, наприклад, розчинів або суспензій з вмістом активного інгредієнта від 0,1 до 10% (за масою) і рещтою, якою можуть бути цукор або цукрові спирти і суміш етанолу, води, гліцеролу, пропіленгліколю і поліетиленгліколю. За бажанням у такі рідкі композиції можна додати забарвлюючі агенти, смакові добавки, сахарин і карбоксиметилцелюлозу або інший загущувач. Рідкі композиції для орального уведення можна готувати у вигляді сухого порошку, який перед уведенням має бути розчинений у придатному розчиннику.

Розчини для парентерального уведення готують розчиненням сполуки згідно з винаходом у фармацевтично прийнятному розчиннику з бажаною концентрацією від 0,1 до 10% (за масою). Ці розчини можуть також містити стабілізуючі і/або буферні інгредієнти і виготовлятися у формі одиночних доз - ампул або склянок. Розчини для парентерального уведення також можна виготовляти у вигляді сухого порошку, який перед уведенням має бути розчинений у придатному розчиннику.

Сполуки згідно з винаходом можна використовувати разом з іншими активними інгредієнтами у композиціях, призначених для лікування або профілактики станів, викликаних інфікуванням *Helicobacter pylori* слизової оболонки шлунку людини. Такими інгредієнтами можуть бути антимікробні агенти, зокрема:

β-лактамові антибіотики, наприклад, амоксицилін, ампіцилін, цефалотин, цефаклор або сефіксим,

макроліди, наприклад, еритроміцин або кларитроміцин,

тетрацикліни, наприклад, тетрациклін або доксициклін,

аміноглікозиди, наприклад, гентаміцин, канаміцин або амікацин,

хінолони, наприклад, норфлуксацин, ципрофлоксин або еноксацин,

інші препарати, наприклад, метронідазол, нітрофурантоїн або хлорамфенікол,

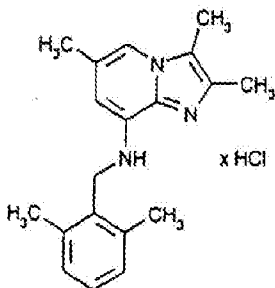
або

препарати, що містять вісмутові солі, наприклад, субцитрат, субсаліцилат, субкарбонат, субнітрат або субгалат вісмута.

Приклади

1. Приготування сполук згідно з винаходом

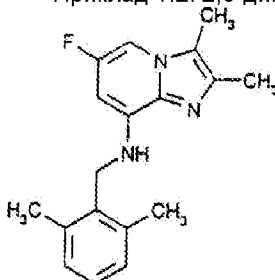
Приклад 1.1. Гідрохлорид 8-(2,6-диметилбензиламіно)-2,3,6-триметилімідазо[1,2-а]піридину.



Суміш 0,9г (5,1ммоль) 8-(2,6-диметилбензиламіно)-2,3,6-триметилімідазо[1,2-а]піридину, 0,84г (6,2ммоль) хлориду цинку (II) і 0,83г (6,2ммоль) 2,6-диметилбензальдегіду у 50мл метанолу з перемішуванням обробляють 0,39г (6,2ммоль) ціаноборгідриду натрію і витримують під зворотним холодильником 3год. Метанол випаровують під зниженим тиском і залишок розчиняють у метиленхлориді і 2М гідроксиду натрію (40мл). Органічний шар відокремлюють, висушують над сульфатом натрію і випаровують під зниженим тиском. Залишок двічі очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентами а) етилацетат/метиленхлорид (1:2) і б) метанол/метиленхлорид (1:20). Маслянистий продукт розчиняють у діетиловому етері, обробляють сумішшю діетилового етеру і HCl, осаджену сіль відфільтровують і одержують 0,6г (36%) бажаної речовини.

¹H- ЯМР (300MHz, CDCl₃): δ 2,33 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,45 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 6,40 (bs, 1H), 7,95-7,15 (m, 4H).

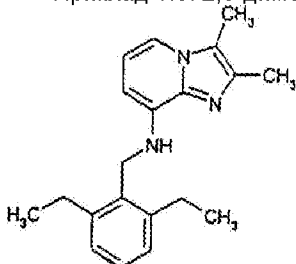
Приклад 1.2. 2,3-диметил-8-(2,6-диметилбензиламіно)-6-фторімідазо[1,2-а]піридин.



Суміш 0,16г (0,89ммоль) 8-аміно-2,3-диметил-6-фторімідазо[1,2-а]піридину, 0,14г (1,04ммоль) хлориду цинку (II) і 0,14г (1,04ммоль) 2,6-диметилбензальдегіду у 50мл метанолу з перемішуванням обробляють 0,065г (1,04ммоль) ціаноборгідриду і витримують під зворотним холодильником протягом 7год. До охолодженої реакційної суміші 0,5М NaOH (20мл), осаджену тверду речовину відфільтровують і очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом метанол/метиленхлорид (1:10). Кристалізація з петролейного етеру дає 0,1г (38%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300MHz, CDCl₃): δ 2,30 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,40 (s, 6H) 4,35 (d, 2H), 4,95 (bs, ш), 6,15 (dd, 1H), 7,0-7,20 (m, 4H).

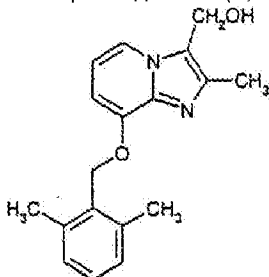
Приклад 1.3. 2,3-диметил-8-(2,6-діетилбензиламіно)імідазо[1,2-а]піридин.



0,33г (2,0ммоль) 8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридину і 0,36г (2,2ммоль) 2,6-диметилбензальдегіду розчиняють у 7мл метанолу. Малими порціями додають 0,30г (2,2ммоль) ZnCl₂ і потім 0,14г (2,2ммоль) NaBH₃CN. Суміш витримують під зворотним холодильником у аргоні протягом 3год., охолоджують і вливають у водний розчин 1М NaOH (10мл). Утворену жовту суспензію екстрагують ДХМ (3x25мл) і об'єднані органічні розчини промивають розсоллом, висушують над Na₂SO₄ і видаляють. Маслянистий осад (0,4г) очищують флеш-хроматографією (ДХМ-ЕЮАс 0%-20% EtOAc) і одержують 0,34г маслянистого продукту, який обробляють гексаном (2мл) і одержують 0,14г (23%) білуватих кристалів.

¹H-ЯМР (300MHz, CDCl₃): δ 7,2-7,3 (2H, m), 7,1 (2H, d), 6,7 (1H, t), 6,2 (1H, d), 4,8 (1H, b), 4,4 (2H, d), 2,7 (4H, q), 2,3 (6H, тдва сингл.), 1,2 (6H, t).

Приклад 1.4. 8-(2,6-диметилбензилокси)-3-гідроксиметил-2-метилімідазо[1,2-а]піридин.

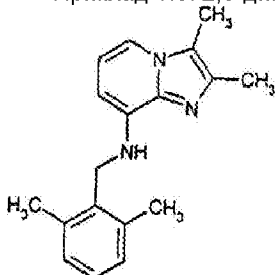


Суміш 0,89г (5,0ммоль) 8-гідрокси-3-гідроксиметил-2-метилімідазо[1,2-а]піридин, 1,5г карбонату натрію,

0,4г іодиду натрію, 0,7г (4,5ммоль) 2,6-диметилбензилхлориду і 60мл ацетону перемішують протягом ночі. Додають ще 1г карбонату натрію і реакційну суміш витримують під зворотним холодильником протягом 2год., після чого фільтрують і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок суспендують у CH₂Cl₂/MeOH (100:5) і фільтрують. Випаровування розчинника у вакуумі дає залишок, який очищують флеш-хроматографією з елюентом CH₂Cl₂-MeOH (100:4). Фракції збирають, рекристалізують з CH₂Cl₂/CH₃CN і одержують 0,37г бажаної сполуки.

¹H ЯМР (300MHz, CDCl₃): δ 7,87 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 7,0 (d, J=7,6Hz, 2H), 6,73 (t, J=7,6Hz, 1H), 6,63 (d, J=7,6Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 2,4 (s, 6H), 2,28 (s, 3H).

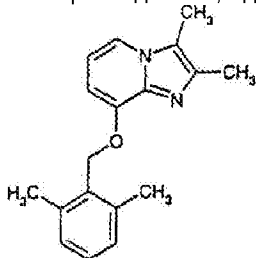
Приклад 1.5. 2,3-диметил-8-(2,6-диметилбензиламіно)імідазо[1,2-а]піридин.



Суміш 0,7г (4,34ммоль) 8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридину, 2,0г карбонату натрію, 0,3г іодиду натрію, 0,671г (4,34ммоль) 2,6-диметилбензилхлориду і 30мл ацетону перемішують протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють у метиленхлориді і промивають водним NaHCO₃. Органічний шар відділяють і випаровують розчинник. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією з елюентом CH₂Cl₂/MeOH (100:4) і одержують 0,7г бажаної сполуки.

¹H ЯМР (300MHz, CDCl₃): δ 7,25 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,03 (d, J=7,7Hz, 2H), 6,73 (t, J=7,7Hz, 1H), 6,21 (d, J=7,7Hz, 1H), 4,79 (br "t", 1H), 4,34 (d, J=4,5Hz, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,34 (s, 6H).

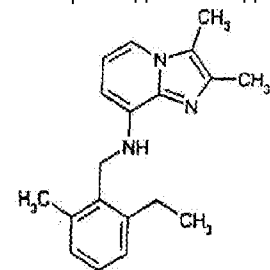
Приклад 1.6. 2,3-диметил-8-(2,6-диметилбензилокси)імідазо[1,2-а]піридин.



Суміш 1,2г (7,41ммоль) 8-гідрокси-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридину, 1,145г (7,41ммоль) 2,6-диметилбензилхлориду, 2,0г карбонату натрію, 0,3г іодиду натрію і 50мл ацетону витримують під зворотним холодильником протягом 3год. Додають метиленхлорид, реакційну суміш фільтрують і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють у CH₂Cl₂, промивають водним NaHCO₃, висушують над Na₂CO₃ і випаровують. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом CH₂Cl₂/MeOH (100:5) і одержують 0,7г бажаної сполуки (з етилацетату-етеру).

¹H ЯМР (300MHz, CDCl₃): δ 7,56 (d, J=6,6Hz, 1H), 7,1 (t, J=6,6Hz, 1H), 6,94-6,85 (m, 3H), 6,73 (d, J=6,6Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 6H).

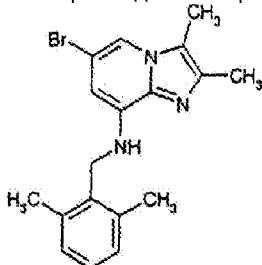
Приклад 1.7. 2,3-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)імідазо[1,2-а]піридин.



0,3г (1,86ммоль) 8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридину і 0,31г (1,84ммоль) 2-етил-6-метилбензилхлориду розчиняють у 5мл диметоксітану. Додають 0,3г (2,8ммоль) карбонату натрію і 0,2г (1,2ммоль) іодиду натрію і суміш витримують під зворотним холодильником протягом 4год. Розчинник випаровують і залишок хроматографують на колонці силікагелю з елюентом метиленхлорид/етилацетат (60:40), одержуючи 230мг (42%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300MHz, CDCl₃): δ 1,22 (t, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,70 (q, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,81 (t, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,24 (d, 1H).

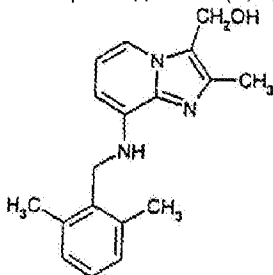
Приклад 1.8. 6-бром-2,3-диметил-8-(2,6-диметилбензиламіно)імідазо[1,2-а]піридин.



Суміш 1,2г (5,0ммоль) 8-аміно-6-бромо-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридину, 0,772г (5,0ммоль) 2,6-диметилбензилхлориду, 0,8г карбонату натрію, 0,2г іодиду натрію і 45мл ацетону перемішують протягом ночі, після чого додають ще 0,285г 2,6-диметилбензилхлориду і реакційну суміш витримують під зворотним холодильником протягом 5год. Додають ацетон, реакційну суміш фільтрують і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють у CH_2Cl_2 , промивають водним NaHCO_3 , висушують над Na_2CO_3 і випаровують. Сирий продукт розчиняють у етилацетаті і додають петролейний етер. Фільтрування і випаровування розчинника дають залишок, з якого рекристалізацією з етилацетату одержують 1,45г бажаної сполуки.

^1H ЯМР (300MHz, CDCl_3): δ 7,37 (d, $J=1,5\text{Hz}$, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,04 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 6,28 (d, $J=1,5\text{Hz}$, 1H), 4,88 (t, 1H), 4,33 (d, $J=4,13\text{Hz}$, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,3 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

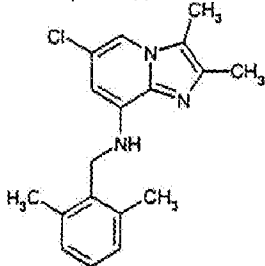
Приклад 1.9. 8-(2,6-диметилбензиламіно)-3-гідроксиметил-2-метилімідазо[1,2-а]піридин



Розчин 40мл (136ммоль) вітриду у 25мл толуолу краплями додають до очищеного азотом розчину 8,0г (23,7ммоль) 3-карбоетокси-8-(диметилбензиламіно)-2-метилімідазо[1,2-а]піридину у 100мл толуолу. Видаляють льодяну ванну і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 105хвил., після чого охолоджують до 0°C і гасять водою (36мл). Суміш фільтрують, органічний шар промивають водним NaHCO_3 , висушують над Na_2CO_3 і концентрують. Додають 20мл ацетонітрилу і фільтруванням відбирають кристалічний продукт, який двічі промивають ацетонітрилом і після висушування у вакуумі одержують 5,6г бажаної сполуки.

^1H ЯМР (300MHz, CDCl_3): δ 7,58 (d, $J=7,1\text{Hz}$, 1H), 7,15-7,1 (m, 1H), 7,05 (d, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 6,74 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 1H), 6,28 (d, $J=7,1\text{Hz}$, 1H), 4,84 (br t, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,35 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 2H), 2,4 (s, 6H), 2,2 (s, 3H).

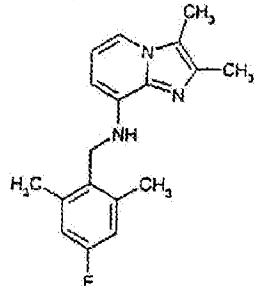
Приклад 1.10. 6-хлор-2,3-диметил-8-(2,6-диметилбензиламіно)імідазо[1,2-а]піридин.



Суміш 0,894г (4,57ммоль) 8-аміно-6-хлор-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридину, 0,77г (5,7ммоль) 2,6-диметилбензальдегіду, 1,08г (7,92ммоль) ZnCl_2 , 0,36г (5,7ммоль) $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$ і 35мл MeOH витримують під зворотним холодильником протягом 3,5год. Додають 2,6-диметилбензальдегід (0,25г у 4мл MeOH), 0,55г ZnCl_2 і 0,35г $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$ і реакційну суміш витримують під зворотним холодильником протягом ще 4год. Додають 150мл 1M NaOH і 50мл води, екстрагують CH_2Cl_2 , висушують над Na_2SO_4 і випаровуванням розчинника одержують твердий залишок. Сирий продукт розчиняють у етилацетаті і додають етер. Фільтрування і випаровування розчинника дають залишок, з якого рекристалізацією з етилацетату одержують 0,52г бажаної сполуки.

^1H ЯМР (300MHz, CDCl_3): δ 7,28 (d, $J=1,7\text{Hz}$, 1H), 7,15-7,1 (m, 1H), 7,04 (d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 6,2 (d, $J=1,7\text{Hz}$, 1H), 4,89 (br t, 1H), 4,33 (d, $J=4\text{Hz}$, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

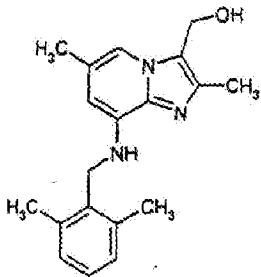
Приклад 1.11. 2,3-диметил-8-(2,6-диметил-4-фторбензиламіно)імідазо[1,2-а]піридин.



0,5г (3,1ммоль) 8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридину розчиняють у 6мл ацетонітрилу. До розчину додають 0,67г (3,1ммоль) 2,6-диметил-4-фторбензилброміду і 0,47г (3,4ммоль) карбонату калію і суміш витримують під зворотним холодильником протягом 16год. Додають 12мл метиленхлориду і 20мл розчину хлориду натрію, органічний шар відділяють, сушать над сульфатом натрію і випаровують під зниженим тиском. Сирий продукт очищують хроматографією з елюентом етилацетат/петролейний етер (1:1) і одержують 400мг бажаної сполуки у вигляді твердої речовини.

^1H -ЯМР (300MHz, CDCl_3): δ 2,3 (s, 6H), 2,3 (s, 6H), 4,2 (d, 2H), 4,65 (b, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,65-6,75 (m, 3H), 7,2 (d, 1H).

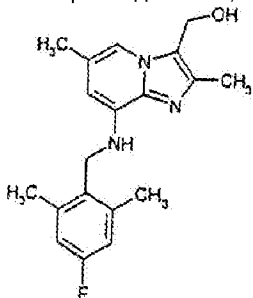
Приклад 1.12. 2,6-диметил-8-(2,6-диметилбензиламіно)-3-гідроксиметилімідазо[1,2-а]піридин.



Розчин 0,4г (1,1ммоль) 3-карбоетокси-2,6-диметил-8-(2,6-диметилбензиламіно)імідазо[1,2-а]піридину у 10мл толуолу охолоджують льодяною водою і через 30хвил. додають 2,1г (6,6ммоль) 65%-го Red-AL у толуолі. Краплями додають 10мл розчину солі Рошеля (тетрагідрат тартрату натрію-калію, 35г/250мл води), додають 10мл толуолу, органічний шар відділяють, сушать над сульфатом натрію і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюентом ДХМ/етанол (9:1) і одержують 0,21г (62%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300MHz, CDCl₃): δ 1,65 (s, 1H), 2,30 (d, 6H), 2,38 (s, 6H), 4,37 (d, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,0-7,15 (m, 3H), 7,40 (s, 1H).

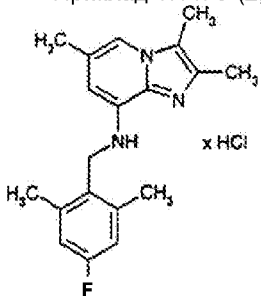
Приклад 1.13. 2,6-диметил-8-(2,6-диметил-4-фторбензиламіно)-3-гідрокси-метилімідазо[1,2-а]-піридин



Розчин 0,4г (1,1ммоль) 3-карбоетокси-2,6-диметил-8-(2,6-диметил-4-фторбензиламіно)імідазо[1,2-а]піридину у 10мл толуолу охолоджують льодяною водою і через 30хвил. додають 2,1г (6,6ммоль) 65%-го Red-AL. Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 2год., після чого краплями додають 10мл розчину солі Рошеля (тетрагідрат тартрату натрію-калію, 35г/250мл води). Додають 10мл толуолу, органічний шар відділяють, сушать над сульфатом натрію і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюентом ДХМ/етанол (95:5) і одержують 0,3г (83%) бажаної сполуки.

¹H ЯМР (300MHz, CDCl₃): δ 2,26 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,37 (s, 6H), 4,28 (d, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,42 (s, 1H).

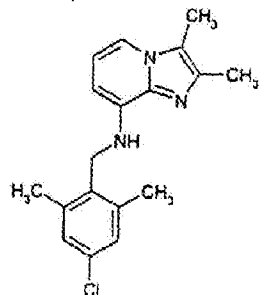
Приклад 1.14. 8-(2,6-диметил-4-фторбензиламіно)-2,3,6-триметилімідазо[1,2-а]-піридин.



Суміш 0,5г (2,85ммоль) 8-аміно-2,3,6-триметилімідазо[1,2-а]піридину, 0,7г (3,4ммоль) 2,6-диметил-4-фторбензилюміду, 0,6г (4,6ммоль) карбонату натрію, 0,1г іодиду натрію і 15мл ацетонітрилу з перемішуванням витримують під зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видаляють під зниженим тиском і залишок розчиняють у ДХМ і промивають водою. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/етилацетат (2:1). Маслянистий продукт розчиняють у діетиловому етері і осаджену сіль відфільтровують, одержуючи 0,55г (56%) бажаної сполуки.

¹H ЯМР (300MHz, CDCl₃): δ 2,22 (s, 3H), 2,30 (d, 12H), 4,23 (d, 2H), 4,68 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,70 (d, 2H), 7,00 (s, 1H).

Приклад 1.15. 2,3-диметил-8-(2,6-диметил-4-хлорбензиламіно)імідазо[1,2-а]-піридин.

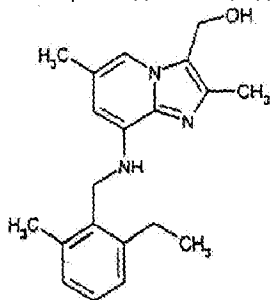


Суміш 4-хлор-2,6-диметилбензилброміду, 2-хлор-4,6-диметилбензилброміду (1,1г, 4,68ммоль) і

4,65ммоль 8-аміно-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридину розчиняють у 15мл диметоксітану. Додають 1,0г (9,4ммоль) карбонату натрію і 0,5г (3,0ммоль) іодиду калію суміш витримують під зворотним холодильником протягом 4год. Розчинник випаровують і залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюентом метиленхлорид/етилацетат (70:30) і одержують 70мг бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCL₃): δ 2,35 (s, 6H), 4,29 (d, 2H), 4,74 (f, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,25 (d, 1H).

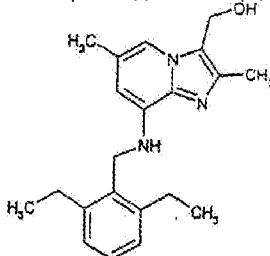
Приклад 1.16. 2,6-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-3-гідроксиметил-імідазо[1,2-а]піридин.



1,0г (2,8ммоль) 3-карбоетокси-2,6-диметил-8-(2-етил-6-метилбензил-аміно)імідазо[1,2-а]піридину додають до 25мл ТГФ і перемішують при 5°C. Протягом 1,5год. порціями додають алюмогідрид літію (0,5г, 13ммоль) таким чином, щоб температура залишалась нижче 10°C. Сухі речовини видаляють фільтруванням і ретельно промивають ТГФ і метиленхлоридом. Фільтрат і промивний розчин об'єднують, сушать і розчинник випаровують під зниженим тиском. Залишок розчиняють у метиленхлориді і промивають водою, органічний шар відділяють, сушать над сульфатом натрію і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюентом етилацетат/метиленхлорид (1:1) і після кристалізації з суміші петролейний етер/діетиловий етер (1:1) одержують 0,37г (41%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCL₃): δ 1,25 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,70 (q, 1H), 4,35 (d, 2H), 4,75 (bs, 1H), 4,80 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 7,40 (s, 1H).

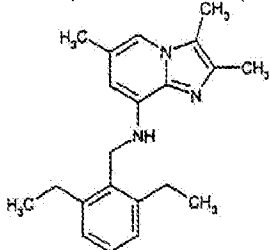
Приклад 1.17. 8-(2,6-діетилбензиламіно)-2,6-диметил-3-гідроксиметилімідазо[1,2-а]піридин.



Розчин 1,75г (4,6ммоль) 3-карбоетокси-2,6-диметил-8-(2,6-діетилбензиламіно)імідазо[1,2-а]піридину у 30мл ТГФ обробляють алюмогідридом літію (0,7г, 18,5ммоль) при кімнатній температурі протягом 3,5год. Через 4год. реакція завершується, і її обережно гасять, додаючи краплями воду (0,7мл), водний гідроксид натрію (0,7мл, 15%) і знову воду (2мл). Суміш екстрагують хлороформом і органічний шар концентрують, залишок рекристалізують з етанолу, білий кристалічний продукт фільтрують, промивають діетиловим етером і після висушування у вакуумі одержують 1,5г (96%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (500МГц, CDCL₃): δ 1,23 (t, 6H), 1,99 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,73 (q, 4H), 4,34 (d, 2H), 4,80 (s, 3H), 6,13 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,40 (s, 1H).

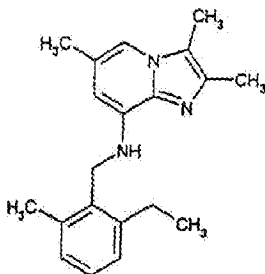
Приклад 1.18. 8-(2,6-диметилбензиламіно)-2,3,6-триметилімідазо[1,2-а]піридин.



Суміш 0,5г (2,8ммоль) 8-аміно-2,3,6-триметилімідазо[1,2-а]піридину, 0,7г (4,3ммоль) 2,6-диметилбензальдегіду і 0,44г (3,0ммоль) хлориду цинку (II) і у 50мл метанолу з перемішуванням обробляють 0,19г (3,0ммоль) ціаноборгідриду і витримують під зворотним холодильником протягом 20год. Метанол випаровують під зниженим тиском і залишок розчиняють у дихлорметилені і воді. Органічний шар відділяють, висушують над сульфатом натрію і випаровують під зниженим тиском. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом дихлорметилен/етилацетат (1:1) і одержують 0,42г бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCL₃): δ 1,25 (t, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,71 (q, 4H), 4,36 (d, 2H), 4,84 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,04-7,23 (m, 4H).

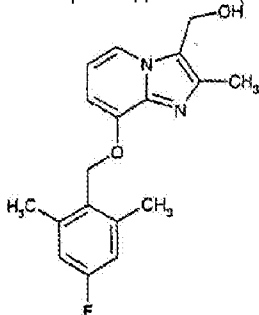
Приклад 1.19. 8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-2,3,6-триметилімідазо[1,2-а]піридин.



Суміш 0,5г (2,8ммоль) 8-аміно-2,3,6-триметилімідазо[1,2-а]піридину, 0,45г (3ммоль) 2-етил-6-метилбензальдегіду і 0,4г (3ммоль) хлориду цинку (II) у 50мл метанолу з перемішуванням обробляють 0,19г (3,0ммоль) ціаноборгідриду і витримують під зворотним холодильником протягом 20год. Метанол випаровують під зниженим тиском і залишок розчиняють у дихлорметилені і воді. Органічний шар відділяють, висушують над сульфатом натрію і випаровують під зниженим тиском. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом дихлорметилен/метанол (10:1) і одержують 0,28г (33%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,22 (t, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,72 (q, 2H), 4,33 (d, 2H), 4,77 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,03-7,19 (m, 4H).

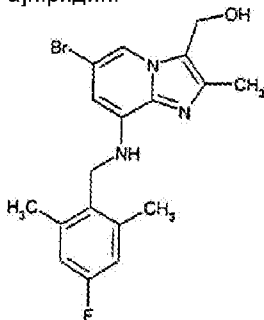
Приклад 1.20. 8-(2,6-диметил-4-фторбензилокси)-3-гідроксиметил-2-метил-імідазо[1,2-а]піридин.



Алюмогідрид літію (0,31г, 8,4ммоль) додають до 30мл ТГФ і протягом 30хвил. краплями додають 1,5г (4,2ммоль) 3-карбоетокси-8-(2,6-диметил-4-фторбензилокси)-2-метилімідазо[1,2-а]піридину у 30мл ТГФ, після чого додають водний гідроксид натрію (0,31мл, 15%) і воду (0,93мл). Тверді компоненти видаляють фільтруванням і ретельно промивають сумішшю метанол/метиленхлорид (1:1). Фільтрат і промивний розчин об'єднують і під зниженим тиском видаляють розчинники. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом метиленхлорид/метанол (9:1) і після обробки залишку ацетонітрилом одержують 0,9г (69%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 2,25 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 4,85 (d, 2H), 5,1 (t, 1H), 5,2 (s, 2H), 6,8-7,05 (m, 4H), 7,95 (d, 1H).

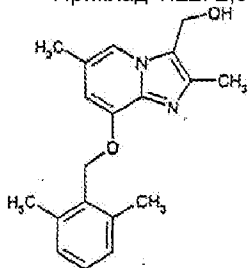
Приклад 1.21. 6-бром-8-(2,6-диметил-4-фторбензиламіно)-3-гідроксиметил-2-метилімідазо[1,2-а]піридин.



70мг LiBH₄ протягом 4год. краплями додають розчину 100мг (0,23ммоль) 6-бром-3-карбоетокси-8-(2,6-диметил-4-фторбензилокси)-2-метилімідазо[1,2-а]піридину у 30мл ТГФ, який витримують під зворотним холодильником, після чого реакційну суміш гасять розведеною HCl і додають метиленхлорид. Органічний шар відділяють, висушують і випаровують у вакуумі. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом метиленхлорид/етилацетат (100:10) і одержують 0,40г (44%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,72 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,9 (t, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,3 (d, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).

Приклад 1.22. 2,6-диметил-8-(2,6-диметилбензилокси)-3-гідроксиметилімідазо-[1,2-а]піридин.

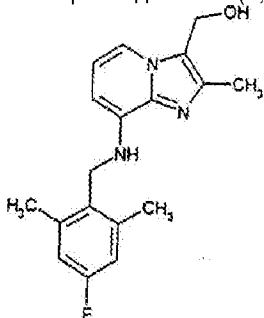


3мл (10,2ммоль) вітриду у 3мл толуолу краплями додають до очищеного азотом розчину 0,68г

(1,93ммоль) 3-карбоетокси-2,6-диметил-8-(диметилбензилокси)імідазо[1,2-а]піридину у 15мл толуолу. Видаляють льодяну ванну і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. 15хвил., після чого охолоджують до 0°C і гасять водою (6мл). Додають метиленхлорид/метанол і суміш фільтрують. Видаляють у вакуумі розчинник і залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом метиленхлорид/метанол (100:5) і одержують 0,35г (58%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCL₃): δ 7,65 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,0 (d, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,2 (s, 2H), 4,8 (s, 2H), 2,4 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

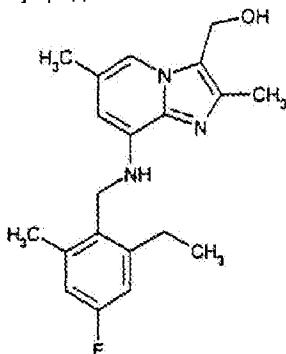
Приклад 1.23. 8-(2,6-диметил-4-фторбензиламіно)-3-гідроксиметил-2-метил-імідазо[1,2-а]піридин.



Розчин 0,6г (1,7ммоль) 3-карбоетокси-8-(2,6-диметил-4-фторбензил-аміно)-2-метилімідазо[1,2-а]піридину у 30мл толуолу охолоджують льодяною водою і протягом 30хвил. додають 2,1г (6,6ммоль) 65%-го Red-AL у толуолі. Розчин перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі і потім краплями додають 25мл розчину солі Рошеля (тетрагідрат тартрату натрію-калію, 35г/250мл води). Органічний шар відділяють, водний шар промивають метиленхлоридом. Об'єднані органічні розчини, сушать над сульфатом натрію і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюентом ДХМ/метанол (95:5) і одержують 0,42г (79%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCL₃): δ 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 4,30 (d, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,85 (t, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,70-6,80 (m, 3H), 7,55 (d, 1H).

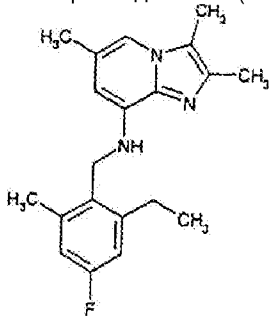
Приклад 1.24. 2,6-диметил-8-(2-етил-4-фтор-6-метилбензиламіно)-3-гідрокси-метилімідазо[1,2-а]піридин.



До 0,08г (2,1ммоль) LiAlH₄ у 15мл ТГФ додають розчин 0,4г (1,0ммоль) 3-карбоетокси-2,6-диметил-8-(2-етил-4-фтор-6-метилбензиламіно)імідазо[1,2-а]-піридину у 15мл ТГФ. Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 4год. краплями додають 0,1мл води, потім 0,1мл 15%-го гідроксиду натрію і ще 0,3мл води. Сухі речовини видаляють фільтруванням і ретельно промивають ТГФ. Фільтрат і промивний розчин об'єднують, сушать і розчинник видаляють під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом метиленхлорид/метанол (9:1) і кристалізацією з ацетонітрилу одержують 0,32г (89%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCL₃): δ 1,2 (t, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 4,3 (d, 2H), 4,75 (bs, 3H), 6,15 (s, 1H), 6,75-6,85 (m, 2H), 7,45 (s, 1H).

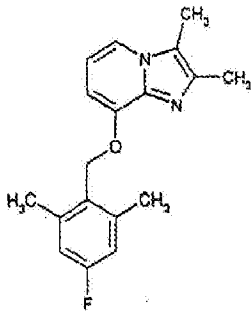
Приклад 1.25. 8-(2-етил-4-фтор-6-метилбензиламіно)-2,3,6-триметилімідазо[1,2-а]піридин.



0,38г (2,16ммоль) 8-аміно-2,3,6-триметилімідазо[1,2-а]піридину і 0,50г (2,16ммоль) 2-етил-4-фтор-6-метилбензилброміду розчиняють у 10мл диметоксіетану. Додають 0,4г (3,8ммоль) карбонату натрію і 0,2г (1,2ммоль) іодиду калію і суміш витримують під зворотним холодильником протягом 6год. Розчинник випаровують і залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом метиленхлорид/етилацетат (60:40), одержуючи 203мг (29%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCL₃): δ 1,21 (t, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,71 (q, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,68 (t, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,73-6,80 (m, 2H), 7,05 (s, 1H).

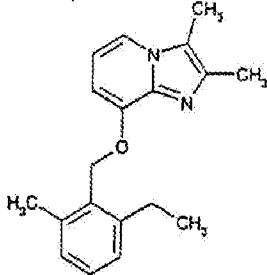
Приклад 1.26. 2,3-диметил-8-(2,6-диметил-4-фторбензилокси)імідазо[1,2-а]піридин.



1,7г (10ммоль) 2,3-диметил-8-гідроксіімідазо[1,2-а]піридину, 2,3г (10ммоль) 2,6-диметил-4-фторбензилброміду, 2,6г (28ммоль) карбонату натрію і 0,5г (0,3ммоль) іодиду натрію додають до 75мл ацетону і суміш витримують під зворотним холодильником протягом 6год. Додають метиленхлорид, суміш фільтрують і розчинник випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом метиленхлорид/етилацетат (1:2), одержуючи 0,85г (28%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 2,36 (s, 3H), 2,38 (s, 9H), 5,15 (s, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,68-6,75 (m, 3H), 7,46 (d, 1H).

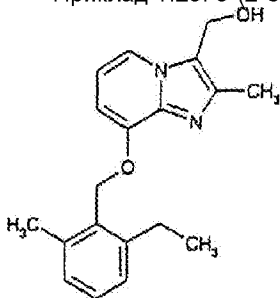
Приклад 1.27. 2,6-диметил-8-(2-етил-6-метилбензилокси)імідазо-[1,2-а]-піридин.



0,8г (5ммоль) 2,3-диметил-8-гідроксіімідазо[1,2-а]піридину, 0,25г (1,7ммоль) 2-етил-6-метилбензилхлориду, 1,2г (11ммоль) карбонату натрію і 0,25г (1,7ммоль) іодиду натрію додають до 40мл ацетону і суміш витримують під зворотним холодильником протягом 5год. Випаровують ацетон і залишок розчиняють у метиленхлориді і промивають водою. Органічний розчин сушать і випаровують під зниженим тиском. Залишок двічі очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентами а) метиленхлорид/етилацетат (1:2) і метиленхлорид/етилацетат (2:1) одержуючи 0,02г (1,4%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,2 (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,74 (q, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,7 (t, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,17 (d, 1H) 7,45(d,1H).

Приклад 1.28. 8-(2-етил-6-метилбензилокси)-3-гідроксиметил-2-метилімідазо-[1,2-а]-піридин.



До 0,08г (2,1ммоль) LiAlH₄ у 25мл ТГФ додають розчин 1,0г (2,8ммоль) 3-карбоетокси-8-(2-етил-6-метилбензилокси)-2-метилімідазо[1,2-а]-піридину у 25мл ТГФ. Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 2год. краплями додають 0,2мл води, потім 0,2мл 15%-го гідроксиду натрію і ще 0,6мл води. Сухі речовини видаляють фільтруванням і розчинник видаляють під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом метиленхлорид/метанол (9:1) і кристалізацією з діетилового етеру одержують 0,52г (60%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,2 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,65-6,75 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,85 (d, 1H).

ТАБЛИЦЯ

Сполуки прикладів 1.1 - 1.28

Приклад	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
1.1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	NH
1.2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	F	NH
1.3	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	NH
1.4	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	H	H	O
1.5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	NH
1.6	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	O
1.7	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	NH
1.8	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Br	NH

1.9	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	H	H	NH
1.10	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Cl	NH
1.11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	NH
1.12	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	NH
1.13	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	NH
1.14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	NH
1.15	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	H	NH
1.16	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	NH
1.17	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	NH
1.18	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	NH
1.19	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	NH
1.20	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	F	H	O
1.21	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	F	Br	NH
1.22	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	O
1.23	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	F	H	NH
1.24	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₂ CH ₃	F	CH ₃	NH
1.25	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	F	CH ₃	NH
1.26	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	O
1.27	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	O
1.28	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	O

1. Приготування проміжних сполук

Приклад 2.1. 2,6-диметил-4-фторбензилбромід.

Суміш 5г (0,04ммоль) 3,5-диметилфторбензолу, 15г параформальдегіду, 70мл гідробромідної кислоти (30% у оцтовій кислоті) і 25мл оцтової кислоти перемішують при кімнатній температурі протягом 4,5 год. До суміші додають воду і петролейний етер і органічний шар відділяють, сушать над безводним сульфатом натрію і обережно піддають випарюванню під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з петролейним етером як елюентом і одержують 3,7г (43%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 2,5 (s, 6H), 4,55 (s, 2H), 6,75 (d, 2H).

Приклад 2.2. 2-етил-6-метилбензилхлорид.

1,0г (6,67ммоль) 2-етил-6-метилбензилілового спирту розчиняють у 10мл метиленхлориду. Додають 1,0г (8,5мл) тіонилхлориду і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш піддають випарюванню, залишок розчиняють у метиленхлориді і фільтрують через 5г силікагелю. Випарювання фільтрату дає 1,0г (89%) бажаної сполуки (масло).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,29 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,76 (q, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,0-7,2 (m, 3H).

Приклад 2.3. 8-аміно-2,3,6-триметилімідазо[1,2-a]піридин.

До розчину 2,0г (16ммоль) 2,3-діаміно-5-метилпіридину у 100мл етанолу додають 2,4г (16ммоль) 3-бром-2-бутанону. Реакційну суміш витримують під зворотним холодильником протягом 2 год. Під зниженим тиском випаровують етанол і залишок обробляють метиленхлоридом і розчином бікарбонату. Органічний шар відділяють, сушать над сульфатом натрію і піддають випарюванню під зниженим тиском. Маслянистий залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом метанол/метиленхлорид (1:20) і одержують 1,05г (37%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 5,45 (bs, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,20 (s, 1H).

Приклад 2.4. 2-аміно-5-фтор-3-нітропіридин.

До розчину 8,6г (77ммоль) 2-аміно-5-фторпіридину у 40мл концентрованої сульфатної кислоти при температурі 3°C краплями протягом 30хвил. додають 3,25мл (77ммоль) паруючої азотної кислоти. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. і при температурі 55°C протягом 1 год. Суміш виливають у льод, нейтралізують 10М гідроксидом натрію і екстрагують метиленхлоридом. Органічний шар відділяють, сушать над сульфатом натрію і піддають випарюванню під зниженим тиском. Залишок двічі очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентами (i) метанол/метиленхлорид (1:20) і (ii) діетиловий етер/петролейний етер (1:1) і одержують 0,44г (3,6%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 6,65 (bs, 3H), 8,20 (dd, 1H), 8,35 (d, 2H).

Приклад 2.5. 2,3-діаміно-5-фторпіридин.

До розчину 0,42г (2,3ммоль) 2-аміно-5-фтор-3-нітропіридину і 1,6г (28ммоль) порошку заліза у 10мл етанолу додають 0,5мл (28ммоль) води і 27мкл (0,32ммоль) гідрохлоридної кислоти. Реакційну суміш витримують під зворотним холодильником протягом 1 год., додають ще 0,2г (3,6ммоль) порошку заліза і суміш витримують під зворотним холодильником протягом 30хвил., після чого фільтрують через бронуімерит. Випарювання під зниженим тиском розчинника дає 0,3г (100%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 3,55 (bs, 2H), 4,1 (bs, 2H), 6,7 (dd, 1H), 7,5 (d, 1H).

Приклад 2.6. 8-аміно-2,3-диметил-6-фторімідазо[1,2-a]піридин.

Суміш 0,3г (2,4ммоль) 2,3-діаміно-5-фторпіридину і 0,36г (2,4ммоль) 3-бром-2-бутанону у 20мл етанолу витримують під зворотним холодильником протягом 10 год. Залишок розчиняють у метиленхлориді і обробляють розчином бікарбонату. Органічний шар відділяють, сушать над сульфатом натрію і піддають випарюванню під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом метанол/метиленхлорид (1:20) і одержують 0,16г (37%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 2,3 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 4,6 (bs, 2H), 6,2 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H).

Приклад 2.7. 8-аміно-6-бром-2,3-диметилімідазо[1,2-a]піридин.

Розчин 4,0г (21,29ммоль) 2,3-діаміно-5-бромпіридину і 3,7г (24,48ммоль) 3-бром-2-бутанону у 40мл етанолу витримують під зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури відфільтровують кристалічну речовину, яку промивають етанолом і етером. Кристали розчиняють у метиленхлориді і нейтралізують водним NaHCO₃. Органічний шар відділяють, сушать над

сульфатом натрію і піддають випарюванню під зниженим тиском, одержуючи 2,3г бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCL₃): δ 7,39 (d, J=1,7Гц, 3H), 6,36d, J=1,7Гц, 3H), 4,5 (bs, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,3 (s, 3H).

Приклад 2.8. 3-карбоетокси-8-(диметилбензиламіно)-2-метилімідазо[1,2-а]-піридин.

Суміш 6,08г (27,74ммоль) 8-аміно-3-карбоетокси-2-метилімідазо[1,2-а]-піридину, 4,5г (29,13ммоль) 2,6-диметилбензилхлориду, 4,32г (43,7ммоль) карбонату натрію, 0,7г іодиду натрію у 120мл ацетону перемішують протягом 30год., після чого відфільтровують кристалічну речовину, яку розчиняють у дихлоретані і після фільтрування піддають випарюванню під зниженим тиском, одержуючи 7,0г бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCL₃): δ 8,66 (d, J=11Гц, 1H), 7,16-7,1 (m, 1H), 7,05 (d, J=11Гц, 2H), 6,87 (t, J=11Гц, 1H), 6,45 (d, J=11Гц, 1H), 4,86 ("t", 1H), 4,4 (q, J=7Гц, 2H), 4,35 (d, J=3,6Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 1,4 (t, J=7Гц, 3H).

Приклад 2.9. 8-аміно-6-хлор-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин.

Суміш 5,26г (36,64ммоль) 2,3-діаміно-5-хлорпіридину і 6,2г (41,06ммоль) 3-бром-2-бутанону у 60мл етанолу витримують під зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури відфільтровують кристалічну речовину, яку промивають етанолом і етером. Кристали розчиняють у метиленхлориді і нейтралізують водним NaHCO₃. Органічний шар відділяють, сушать над сульфатом натрію і піддають випарюванню під зниженим тиском, одержуючи 3,0г бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCL₃): δ 7,29 (d, J=1,5Гц, 1H), 6,26 (d, J=1,5Гц, 1H), 4,55 (bs, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H).

Приклад 2.10. 8-аміно-3-карбоетокси-2,6-диметилімідазо[1,2-а]-піридин.

Суміш 4,0г (32,5ммоль) 2,3-діаміно-5-метилпіридину і 5,9г (36,0ммоль) етилхлорацетоацетату у 75мл абсолютного етанолу з перемішуванням витримують під зворотним холодильником протягом ночі. Під зниженим тиском випаровують етанол, залишок розчиняють у 2М HCl, промивають тричі діетиловим етером, доводять рН до 9 і тричі екстрагують ДХМ. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію і піддають випарюванню. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом ДХМ/метанол (95:5) і одержують 2,0г (28%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCL₃): δ 1,42 (t, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,40 (q, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

Приклад 2.11. 3-карбоетокси-2,6-диметил-8-(2,6-диметилбензиламіно)імідазо-[1,2-а]піридин.

Суміш 1,2г (5,1ммоль) 8-аміно-2,6-диметилімідазо[1,2-а]піридину, 0,84г (6,2ммоль) хлориду цинку (II) і 0,84г (6,2ммоль) 2,6-диметилбензальдегіду у 50мл метанолу з перемішуванням обробляють 0,39г (6,2ммоль) ціаноборгідриду натрію і витримують під зворотним холодильником 5год. Метанол випаровують під зниженим тиском і залишок розчиняють у ДХМ і 2М гідроксиду натрію (40мл). Органічний шар відокремлюють, висушують над сульфатом натрію і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом петролейний етер (40-60/ізопропіловий етер (8:2) і одержують 0,8г (44%) бажаної речовини.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCL₃): δ 1,44 (t, 3H), 2,35 (d, 9H), 2,60 (s, 3H), 4,33 (d, 2H), 4,40 (q, 2H), 4,6 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 8,50 (s, 1H).

Приклад 2.12. 3-карбоетокси-2,6-диметил-8-(2,6-диметилбензиламіно)імідазо-[1,2-а]піридин.

Суміш 1,2г (5,1ммоль) 8-аміно-2,6-диметилімідазо[1,2-а]піридину, 0,84г (6,2ммоль) хлориду цинку (II) і 0,84г (6,2ммоль) 2,6-диметилбензальдегіду у 50мл метанолу з перемішуванням обробляють 0,39г (6,2ммоль) ціаноборгідриду натрію і витримують під зворотним холодильником 5год. Метанол випаровують під зниженим тиском і залишок розчиняють у ДХМ і 2М гідроксиду натрію (40мл). Органічний шар відокремлюють, висушують над сульфатом натрію і піддають випаріванню під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом петролейний етер (40-60/ізопропіловий етер (8:2) і одержують 0,8г (44%) бажаної речовини.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCL₃): δ 1,44 (t, 3H), 2,35 (d, 9H), 2,60 (s, 3H), 4,33 (d, 2H), 4,40 (q, 2H), 4,6 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 8,50 (s, 1H).

Приклад 2.13. 3-карбоетокси-2,6-диметил-8-(2,6-диметил-4-фторбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин.

Суміш 1,1г (4,7ммоль) 8-аміно-3-карбоетокси-2,6-диметилімідазо[1,2-а]піридину, 1,2г (5,7ммоль) 2,6-диметил-4-фторбензилброміду, 1,0г (7,5ммоль) карбонату калію, 0,1г іодиду натрію у 15мл ацетонітрилу з перемішуванням витримують під зворотним холодильником протягом ночі. Після випаровування під зниженим тиском розчинника залишок розчиняють у ДХМ і промивають водою. Органічний шар відділяють, сушать над сульфатом натрію і піддають випарюванню під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом петролейний етер (40-60/ізопропіловий етер (7:3) і одержують 0,8г (47%) бажаної речовини.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCL₃): δ 1,42 (t, 3H), 2,36 (s, 9H), 2,62 (2, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,48 (q, 2H), 4,54 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 8,55 (s, 1H).

Приклад 2.14. 4-хлор-2,6-диметилбензилбромід.

Суміш 1,42г (0,01моль) 4-хлор-3,5-диметилбензолу, 0,31г (0,01моль) параформальдегіду додають до 2мл гідробромідної кислоти (33%) у оцтовій кислоті. Суміш перемішують при 70°C протягом ночі, після чого вливають у 25мл води і екстрагують діетиловим етером. Органічний шар промивають водою, сушать над сульфатом натрію і піддають випарюванню, одержуючи 1,1г продукту у вигляді масла. Спектр ЯМР показує, що ця речовина є сумішшю бажаної речовини і 2-хлор-4,6-диметилбензилброміду і її використовують без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCL₃): δ 2,28 (s, 6H), 4,51 (s, 2H), 7,04 (s, 2H).

Приклад 2.15. 3-карбоетокси-2,6-диметил-8-(2-етил-6-метилбензиламіно)-імідазо[1,2-а]піридин.

Суміш 1,4г (6ммоль) 8-аміно-3-карбоетокси-2,6-диметилімідазо[1,2-а]піридину, 1,0г (7,4ммоль) ZnCl₂, 0,9г (6,5ммоль) 2-етил-6-метилбензальдегіду, 0,41 (6,5ммоль) NaB(CN)H₃ і 30мл MeOH витримують під зворотним холодильником 5год. Додають ще 0,2г ZnCl₂ і 0,1г NaB(CN)H₃ і витримують під зворотним холодильником ще 2год. Додають 2мл тріетиламіну і суміш перемішують протягом 10хвил. при кімнатній

температурі. Розчинник випаровують під зниженим тиском і залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з метиленхлоридом як елюентом і одержують 1,1г (50%) бажаної речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,25 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,6 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,45 (q, 2H), 4,85 (bs, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,0-7,25 (m, 3H), 8,5 (s, 1H).

Приклад 2.16. 3-карбоетокси-2,6-диметил-8-(2,6-діетилбензиламіно)імідазо-[1,2-а]піридин.

Суміш 2,02г (8,6ммоль) 8-аміно-3-карбоетокси-2,6-диметилімідазо[1,2-а]піридину, 1,48г (10,8ммоль) хлориду цинку (II) і 2,17г (13,4ммоль) 2,6-діетилбензальдегіду у 50мл метанолу з перемішуванням обробляють 0,65г (10,3ммоль) ціаноборгідриду натрію і витримують під зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджують і вливають у 1М гідроксиду натрію (40мл). Осад фільтрують, промивають водою і очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом ДХМ/метанол (95:5) і одержують 2,1г (64%) бажаної речовини.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,23 (t, 6H), 1,42 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,72 (q, 4H), 4,34 (d, 2H), 4,40 (q, 2H), 4,83 (t, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 8,51 (s, 1H).

Приклад 2.17. 3-карбоетокси-8-(2,6-диметил-4-фторбензилокси)-2-метил-імідазо[1,2-а]піридин.

Суміш 1,5г (6,8ммоль) 3-карбоетокси-8-гідрокси-2-метилімідазо[1,2-а]піридину, 1,6г (7,5ммоль) 2,6-диметил-4-фторбензилброміду, 0,1г іодиду натрію, 1,9г (13,6ммоль) карбонату калію і 50мл ацетонітрилу витримують під зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видаляють у вакуумі, залишок розчиняють у CH₂Cl₂, промивають водою, висушують над Na₂SO₄ і випаровують. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом гептан/ізопропіловий етер (1:2) і одержують 2,0г (83%) бажаної речовини.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,45 (t, 3H), 2,4 (s, 6H), 2,7 (s, 3H), 4,45 (q, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,7-6,9 (m, 4H), 9,0 (d, 2H).

Приклад 2.18. 8-аміно-6-бром-3-карбоетокси-2-метилімідазо[1,2-а]піридин.

Суміш 2,5г (13,31ммоль) 2,3-діаміно-5-бромпіридину і 2,41г (14,64ммоль) етил-2-хлорацетоацетату у 35мл абсолютного етанолу витримують під зворотним холодильником протягом 14год. Під зниженим тиском випаровують етанол, залишок розчиняють у метиленхлориді і нейтралізують водним NaHCO₃. Органічний шар відділяють, сушать і піддають випарюванню у вакуумі. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом метиленхлорид/метанол (100:3,5) і одержують 1,55г (39%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 8,9 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,6 (bs, 2H), 4,4 (q, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,4 (t, 3H).

Приклад 2.19. 6-бром-3-карбоетокси-8-(2,6-диметил-4-фторбензиламіно)-2-метилімідазо[1,2-а]піридин.

Суміш 2,06г (6,91ммоль) 8-аміно-6-бром-3-карбоетокси-2-метилімідазо[1,2-а]піридину, 1,05г (4,48ммоль) 2,6-диметил-4-фторбензилброміду, 0,45г іодиду натрію, 2,2г карбонату калію і 40мл ацетону витримують під зворотним холодильником протягом 22год. Реакційну суміш фільтрують, фільтрат промивають CH₂Cl₂, метиленхлоридний розчин промивають водою, висушують і піддають випарюванню у вакуумі. Залишок суспендують у етанолі/етері, фільтрують і одержують 1,15г (56%) бажаної речовини.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,9 (t, 1H), 4,4 (q, 2H), 4,3 (d, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,4 (s, 6H), 1,45 (t, 3H).

Приклад 2.20. 3-(2,6-диметилбензилокси)-5-метил-2-нітропіридин.

До 0,52г (8,02ммоль) 87%-го КОН і 0,15г q-іодиду у 6мл 95%-го етанолу додають розчин 1,2г (7,79ммоль) 3-гідрокси-5-метил-2-нітропіридину у 25мл етанолу. До утвореної суспензії калієвої солі краплями додають розчин 1,24г (8,02ммоль) 2,6-диметилбензилхлориду у 13мл етанолу. Реакційну суміш витримують під зворотним холодильником протягом 1год., додають ще 0,16г 87%-го КОН і 0,38г 2,6-диметилбензилхлориду і витримують під зворотним холодильником протягом ще 70хвил. Суміш фільтрують і неорганічні солі промивають етанолом і метиленхлоридом. Органічний шар піддають випарюванню у вакуумі, залишок розчиняють у метиленхлориді, промивають водним NaHCO₃, сушать і піддають випарюванню у вакуумі. Залишок суспендують у етері/ізопропанолі, фільтрують і одержують 1,72г (81%) бажаної речовини.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,94 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,4 (s, 6H).

Приклад 2.21. 2-аміно-3-(2,6-диметилбензилокси)-5-метилпіридин.

Суміш 2,5г (13,31ммоль) 2,3-діаміно-5-бромпіридину і 2,41г (14,64ммоль) етил-2-хлорацетоацетату у 35мл абсолютного етанолу витримують під зворотним холодильником протягом 14год. Під зниженим тиском випаровують етанол, залишок розчиняють у метиленхлориді і нейтралізують водним NaHCO₃. Органічний шар відділяють, сушать і піддають випарюванню у вакуумі. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом метиленхлорид/метанол (100:3,5) і одержують 1,55г (39%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 8,9 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,6 (bs, 2H), 4,4 (q, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,4 (t, 3H).

Приклад 2.22. 3-карбоетокси-2,6-диметил-8-(2,6-диметилбензилокси)імідазо-[1,2-а]піридин.

Суміш 1,0г (4,13ммоль) 2-аміно-3-(2,6-диметилбензилокси)-5-метилпіридину і 0,79г (4,55ммоль) етил-2-хлорацетоацетату у 20мл абсолютного етанолу витримують під зворотним холодильником протягом 19год. Додають ще 0,25г етил-2-хлорацетоацетату і витримують під зворотним холодильником протягом ще 23год. У вакуумі випаровують розчинник, залишок розчиняють у метиленхлориді і промивають водним NaHCO₃. Органічний шар сушать і піддають випарюванню у вакуумі. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом метиленхлорид/етилацетат (100:10) і одержують 0,68г (47%) бажаної сполуки.

¹H-ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 8,8 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,41 (q, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,41 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,42 (t, 3H).

Приклад 2.23. 3-карбоетокси-8-(2,6-диметил-4-фторбензиламіно)-2-метил-імідазо[1,2-а]піридин.

Суміш 1,0г (4,7ммоль) 8-аміно-3-карбоетокси-2-метилімідазо[1,2-а]піридину, 1,2г (5,7ммоль) 2,6-диметил-4-фторбензилброміду, 0,1г іодиду натрію і 1,0г (7,5ммоль) карбонату калію у 15мл ацетонітрилу з перемішуванням витримують під зворотним холодильником протягом ночі. Після випаровування під зниженим тиском розчинника залишок розчиняють у ДХМ і промивають водою, органічний шар відділяють,

сушать над сульфатом натрію і піддають випарюванню під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом петролейний етер (40-60)/ізопропіловий етер (7:3) і одержують 1,2г (75%) бажаної сполуки.

$^1\text{H-NMR}$ (300МГц, CDCl_3): δ 1,45 (t, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 4,40 (q, 2H), 4,85 (t, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,85 (t, 1H), 8,70 (d, 1H).

Приклад 2.24. 2-етил-4-фтор-6-метилбензилбромід.

Суміш 1,1г (0,008моль) 3-етил-1-фтор-5-метилбензолу, 1,5г (0,05моль) параформальдегіду, 4,1мл (0,017моль) гідробромідної кислоти (4,1М у оцтовій кислоті) і 2,5мл оцтової кислоти перемішують при кімнатній температурі протягом 40год. До суміші додають воду і петролейний етер (40-60), органічний шар відділяють, промивають водою, сушать над безводним сульфатом натрію і обережно під зниженим тиском піддають випарюванню, одержуючи 1,3г (72%) бажаного продукту у вигляді жовтого масла.

$^1\text{H-NMR}$ (300МГц, CDCl_3): δ 1,2 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,7 (q, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,7-6,85 (m, 2H).

Приклад 2.25. 3-карбоетокси-2,6-диметил-8-(2-етил-4-фтор-6-метилбензил-аміно)імідазо[1,2-а]піридин.

Суміш 0,7г (3,0ммоль) 8-аміно-3-карбоетокси-2,6-диметилімідазо[1,2-а]піридину, 0,8г (3,5ммоль) 2-етил-4-фторбензилброміду, 0,1г іодиду натрію і 0,7г (4,8ммоль) карбонату калію у 15мл ацетонітрилу з перемішуванням витримують під зворотним холодильником протягом ночі. Після випаровування під зниженим тиском розчинника залишок розчиняють у ДХМ і промивають водою, органічний шар відділяють, сушать над сульфатом натрію і піддають випарюванню під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом петролейний етер (40-60)/ізопропіловий етер (7:3) і одержують 0,4г (35%) бажаної сполуки.

$^1\text{H-NMR}$ (300МГц, CDCl_3): δ 1,25 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 2,4 (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 4,3 (d, 2H), 4,4 (q, 2H), 4,75 (bs, 1H), 6,3 (s, 1H), 6,75-6,85 (m, 2H), 8,5 (s, 1H).

Приклад 2.26. 3-карбоетокси-8-(2-етил-6-метилбензилокси)імідазо[1,2-а]піридин.

Суміш 0,92г (4,2ммоль) 8-аміно-3-карбоетокси-2,6-диметилімідазо[1,2-а]піридину, 0,7г (4,2ммоль) 2-етил-6-метилбензилхлориду, 1,0г (9,4ммоль) карбонату натрію і каталітичної кількості іодиду калію у 40мл ацетонітрилу з перемішуванням витримують під зворотним холодильником протягом 4год. Після фільтрування і випаровування під зниженим тиском розчинника залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом метиленхлорид/етилацетат і одержують 1,0г (68%) бажаної сполуки.

$^1\text{H-NMR}$ (300МГц, CDCl_3): δ 1,2 (t, 3H), 1,4 (t, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 4,4 (q, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,85-6,9 (m, 2H), 7,05-7,25 (m, 3H), 8,95 (dd, 1H).

Приклад 2.27. 3-етил-1-фтор-5-метилбензол.

При температурі 0°C 40мл (64ммоль) метиллітію краплями додають до суспензії 6,42г (33,6ммоль) іодиду міді (I) у діетилетері (20мл). Після 30-хвилинного перемішування при 0°C прозорий безбарвний однорідний розчин купрату охолоджують до -78°C, після чого додають 5,15г (25,4ммоль) 1-фтор-5-метилбензолу у 10мл діетилового етеру і повільно доводять температуру до -50°C. При цій температурі реакцію гасять буфером $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$ (50мл) і екстрагують діетиловим етером (3x50мл) і розсоллом (100мл). Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і після видалення розчинників одержують 3,3г (94%) бажаної сполуки.

$^1\text{H-NMR}$ (500МГц, CDCl_3): δ 1,22 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,60 (q, 2H), 6,69 (d, 2H), 6,78 (s, 1H).

Біологічні тести

1. Експерименти *in vitro*

Придушення секреції кислоти у ізольованих шлункових залозах кролика.

Інгібуючу дію на секрецію кислоти у ізольованих шлункових залозах кролика виміряли згідно з Berglinde et al. (1976), *Acta Physiologica Scandinavica*, 97, 401-414.

Визначення активності H^+ , K^+ -АТПази

Приготування везикул шлункової мембрани: везикули шлункової мембрани з H^+ , K^+ -АТпазою були приготовлені з шлунку свині згідно з Saccocani et al. (1977), *Biochimica Biophysica Acta*, 465, 311-330.

Проникні везикули: Фракцію мембрани розводили 1мМ PIPES/Tris, pH 7,4 до одержання 1%-ї концентрації сахарози, гомогенізували і центрифугували при 100000g протягом 2год. Одержані гранули були суспендовані у воді і двічі ліофілізовані.

Визначення активності H^+ , K^+ -АТПази: Проникні везикули мембрани (2,5-5мкг) були інкубовані протягом 15хвил. при 37°C у 18мМ буфера PIPES/Tris, pH 7,4, з вмістом 2мМ MgCl_2 , 10мМ KCl і 2мМ АТФ. Активність АТПази визначали за вивільненням неорганічного фосфату з АТФ згідно з LeBel et al. (1978), *Anal. Biochem.*, 85, 86-89.

2. Експерименти *in vivo* Придушення секреції кислоти у самиць щура

Були використані самиці щура лінії Sprague-Dawley. Їм були встановлені канюльовані фістули у шлунку і верхній частині дванадцятипалої кишки для збирання секретів шлунку і уведення речовин, що випробувались. Випробування проводились через 14 днів періоду реконвалесценції після хірургічної операції.

Перед випробуванням тваринам протягом 20год. не давали їсти, але давали пити. Шлунок багаторазово промивали через канюлю водопровідною водою (37°C) і підшкірно ввели Ringer-Glucose (6мл). Секрецію кислоти протягом 2,5-4год. стимулювали підшкірним уведенням пентагастріну (1,2мл/год.) і карбахолу (20 та 100нмоль/кг-год., відповідно). Протягом цього періоду збирали 30-хвилинні фракції секретів шлунку. Препарати для випробування або носії вводили на 60-й хвилині (внутрішньовенно або у дванадцятипалу кишку, 1мл/кг) або на 2-й год. (оральне уведення (5мл/кг) з закриттям шлункової канюлі) після початку стимуляції. Інтервал між дозуванням і стимуляцією може бути збільшений для визначення тривалості дії. Зразки шлункового соку були титровані до pH 7,0 дією NaOH (0,1М) і вихід кислоти обчислювали як добуток об'єму титранта і концентрації.

Подальші обчислення виконувались на основі групового для 4-6 щурів. У випадку уведення під час стимуляції вихід кислоти під час періоду після уведення препаратів, що випробувались, був репрезентований як часткова реакція, що давало вихід кислоти 1,0 за 30-хвилинний період, що передувало уведенню. Придушення у % обчислювали через часткові реакції, викликані препаратами і носієм. У випадку

уведення перед стимуляцією придушення у % обчислювали безпосередньо за виходом кислоти, зареєстрованим після препарату, який випробували, і носія.

Біозасвоєваність у щурів

Були використані дорослі щури лінії Sprague-Dawley. За 1-3 дні до експериментів усі щури були підготовлені канюлюванням лівої каротидної артерії під анестезією. Щури для експериментів з внутрішньовенним введенням також були канюльовані у яремну вену (Porovic (1960), J. Appl. Physiol., 15, 727-728) з виведенням у нижній частині шиї.

Після введення дози з інтервалами до 5,5 год. з каротидної артерії були взяті зразки крові (0,1-0,4г), які були заморожені до закінчення аналізу сполуки, яку випробували.

Біозасвоєваність оцінювали обчисленням відношення між площами під кривою залежності концентрацій крові та плазми після (i) внутрішньодуоденального або орального введення і після (ii) внутрішньовенного (в.в.) введення щуру або собаці, відповідно.

Цю площу (AUC) визначали методом логарифмічно-лінійних трапецій з екстраполяцією на нескінченність шляхом ділення останньої визначеної концентрації у крові на константу швидкості видалення у останній фазі. Системну біозасвоєваність (F%) після внутрішньодуоденального (в.д.) або орального (о.) введення обчислюють за формулою

$$F(\%) = (AUC(\text{в.д. або о.})/AUC(\text{в.в.})) \times 100$$

Придушення секреції шлункової кислоти і біозасвоєваність у собаки у стані свідомості.

Були використані собаки обох статей порід Лабрадор або Харієр. їм були поставлені дуоденальні фістули для введення сполук, що випробувались, і носія і канюльовані шлункові фістули для збирання шлункової секреції у мішечки Хайденхайма.

Перед випробуваннями собак протягом 18 год. не годували, але давали воду. Секрецію шлункової кислоти протягом до 6,5 год. стимулювали введенням дигідрохлориду гістаміну (12мл/год.) у дозі, що викликала приблизно 80% індивідуальної максимальної секреторної реакції, а шлунковий сік збирали 30-хвилинними послідовними фракціями. Сполуки, що випробувались, і носій вводили орально, внутрішньодуоденально або внутрішньовенно через 1 або 1,5 год. після початку введення гістаміну у кількості 0,5мл/кг маси тіла. У випадку орального введення сполуку вводили у виробляючий кислоту головний шлунок собаки з мішечком Хайденхайма.

Кислотність зразків шлункового соку визначали титруванням до рН 7,0 і обчисленням виходу кислоти. Вихід кислоти за період збирання після введення сполуки або носія репрезентували як часткові реакції, що давало вихід кислоти 1,0 за 30-хвилинний період, що передувало введенню. Придушення у % обчислювали через часткові реакції, викликані препаратами і носієм.

Зразки крові для визначення концентрації сполуки, яку випробували, відбирали з інтервалом до 4 год. після дозування. Плазму відділяли і заморожували не пізніше, ніж через 30хвил. після збирання і пізніше аналізували. Системну біозасвоєваність (F%) після внутрішньодуоденального або орального введення обчислювали, як описано вище для щурів.