Új, melanóma elleni hatóanyagok tervezése, szintézise és vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Garamvölgyi Rita

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Őrfi László, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Hrabák András, Ph. D., egyetemi docens
Dr. Dibó Gábor, C.Sc., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:
Dr. Szökő Éva, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:
Dr. Dombi György, D.Sc., egyetemi tanár
Dr. Krajsovszky Gábor, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2016

1. TARTALOMJEGYZÉK

1. TARTALOMJEGYZÉK **2**
2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE **4**
3. BEVEZETÉS **6**
3.1. A melanóma 7
3.1.1. A melanóma kialakulása 7
3.1.2. A betegség stádiumai 8
3.1.3. Rizikófaktorok 9
3.1.4. A betegség epidemiológiája 10
3.1.5. Terápiás lehetőségek 11
3.2. Diarilamid és diarilkarbamid származékok, mint melanóma elleni hatóanyagok 13
3.3. Az imidazo[1,2-*a*]piridin és imidazo[1,2-*a*]pirazin származékok irodalma 14
3.4. Melanóma elleni hatóanyagok fejlesztése a kutatócsoportban 15
4. CÉLKITŰZÉSEK **16**
5. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK **17**
5.1. Általános információk 17
5.2. A vegyületek szintézise 18
5.2.1. Az imidazo[1,2-*a*]piridin származékok előállítása 18
5.2.2. Az imidazo[1,2-*a*]pirazin származékok előállítása 20
5.3. Az előállított vegyületek vizsgálata 23
5.3.1. A vegyületek antiproliferatív hatásának meghatározása az A375P, A549, H358, PC9, PC9-ER, HCT116 és HKE3 sejtvonalakon 23
5.3.2. A vegyületek B-Raf(wt) és B-Raf(V600E) kinázgátló képességének vizsgálata 24
6. EREDMÉNYEK **26**
6.1. A vegyületek előállítása 26
6.2. A vegyületek szerkezetigazolása NMR módszerrel 96
6.3. A vegyületek vizsgálata 106
6.3.1. A vegyületek *in vitro* antiproliferatív hatása az A375P sejtvonalon 106
6.3.2. A kiválasztott vegyületek *in vitro* antiproliferatív hatása az A549, H358, PC9, PC9-ER, HCT116 és HKE3 sejtvonalakon 108

6.3.3. A kiválasztott vegyületek *in vitro* kinázgátló hatása B-Raf(wt) és B-Raf(V600E) kinázokon....109
7. MEGBESZÉLÉS....110
8. KÖVETKEZTETÉSEK....124
9. ÖSSZEFOGLALÁS....126
10. SUMMARY....127
11. IRODALOMJEGYZÉK....128
12. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE....139
13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS....140

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

A375P	Humán melanóma sejtvonal
A549	Humán nem kissejtes tüdőkarcinóma sejtvonal
ADP	Adenozin-difoszfát
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ARF	ADP ribosylation factor – ADP ribozilációs faktor
ATCC	American Type Culture Collection
ATP	Adenozin-trifoszfát
BRAF	V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B – B-Raf fehérjét kódoló génszakasz
B-Raf(V600E)	V600E mutáns B-Raf kináz
B-Raf(wt)	Vad típusú B-Raf kináz
CDK4	Cyclin-dependent kinase 4 – Ciklinfüggő kináz 4
CDK6	Cyclin-dependent kinase 6 – Ciklinfüggő kináz 6
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A – Ciklinfüggő kinázgátló 2A fehérjét kódoló génszakasz
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 – Citotoxikus T-limfocita-asszociált antigén 4
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium – Sejttenyésztő tápfolyadék
DMSO	Dimetil-szulfoxid
DNS	Dezoxiribonukleinsav
EDCI	*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilkarbodiimid hidroklorid
ERK	Extracellular signal regulated kinase – Extracelluláris szignál regulált kináz
EtOH	Etanol
ESI	Electrospray ionization – Elektroporlasztásos ionizáció
FDA	U.S. Food and Drug Administration – Amerikai Gyógyszer- és Élelmiszerügyi Hatóság
FBS	Fetal bovine serum – Magzati borjú szérum
H358	Humán nem kissejtes tüdőkarcinóma sejtvonal
HCT116	Humán kolorektális karcinóma sejtvonal

HEPES	4-(2-Hidroxietil)-1-piperazin-etánszulfonsav
HKE3	Humán kolorektális karcinóma sejtvonal
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (NMR)
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography – Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (NMR)
IC_{50}	A maximális gátlás felének eléréséhez szükséges koncentráció
IPA	Propán-2-ol (izopropil-alkohol)
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry – Nemzetközi Elméleti és Alkalmazott Kémiai Szövetség
LCMS	Folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometria
LDH	Lactate dehydrogenase – Laktát-dehidrogenáz enzim
MAPK	Mitogen-activated protein kinases – Mitogén aktivált protein kinázok
MC1R	Melanocortin-1 receptor – Melanokortin-1 receptor
MEK	Mitogen-activated ERK kinase – Mitogénaktivált ERK-kináz
MS	Mass spectrometry – Tömegspektrometria
NMR	Nuclear Magnetic Resonance – Mágneses magrezonancia
NRAS	Neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog – Ras fehérjét kódoló génszakasz
Op	Olvadáspont
PC9	Humán tüdő adenokarcinóma sejtvonal
PC9-ER	Humán tüdő adenokarcinóma sejtvonal (erlotinib rezisztens)
PD-1	Programmed death-1 receptor – Programozott sejthalál receptor-1
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium(0)
Rb	Retinoblasztóma protein
ROESY	Rotating-frame nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (NMR)
Rt	Retenciós idő
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
TNM	Tumor-Node-Metastasis – Tumor-nyirokcsomó-metasztázis
TOCSY	Total Correlation Spectroscopy (NMR)
VRK	Vékonyréteg kromatográfia

3. BEVEZETÉS

A rák olyan betegségek gyűjtőfogalma, melyek közös tulajdonsága az abnormális sejtosztódás, a sejtek szomszédos szövetekbe és a test távolabbi részeibe történő terjedése. A tumorok kialakulása során külső és/vagy belső hatásokra olyan mutációk jönnek létre a szervezetben, melyek a sejtciklus szabályozásában résztvevő molekulák funkcióját befolyásolják, és a sejtosztódás szabályozásának felborításával kontrollálatlan sejtproliferációhoz vezetnek.

A tumoros megbetegedések napjaink vezető halálokai között vannak Magyarországon éppúgy, mint a világ fejlett és fejlődő országaiban általában. A GLOBOCAN projekt becslései szerint 2012-ben globálisan 14,1 millió új tumoros megbetegedés és 8,2 millió daganat miatti haláleset fordult elő [1, 2]. Magyarországon 2014-ben 33212 daganatos halálesetet regisztráltak, ami alapján ez a második legfőbb halálok a kardiovaszkuláris megbetegedésekkel összefüggő halálozás után [3]. A rák előfordulása világszerte növekvő tendenciát mutat, melynek hátterében a világ népességének növekedése és elöregedése, illetve az olyan ismert kockázati tényezők elterjedése áll, mint a dohányzás, a túlsúlyosság és a fizikai aktivitás hiánya. Amerikai statisztikai adatok alapján megközelítőleg 40% annak a valószínűsége, hogy valakit élete során rákos megbetegedéssel diagnosztizáljanak [4].

A fenti számadatok alapján jól látszik, hogy a tumoros megbetegedések mekkora terhet rónak a társadalomra. Kiemelkedő fontosságú a betegség hátterében zajló sejtbiológiai folyamatok és a külső/belső kockázati tényezők megismerése, hogy ezáltal hatékonyabban előzhessük meg a betegség kialakulását és olyan új gyógyszereket tervezhessünk, melyek megakadályozzák a daganatok növekedését és terjedését.

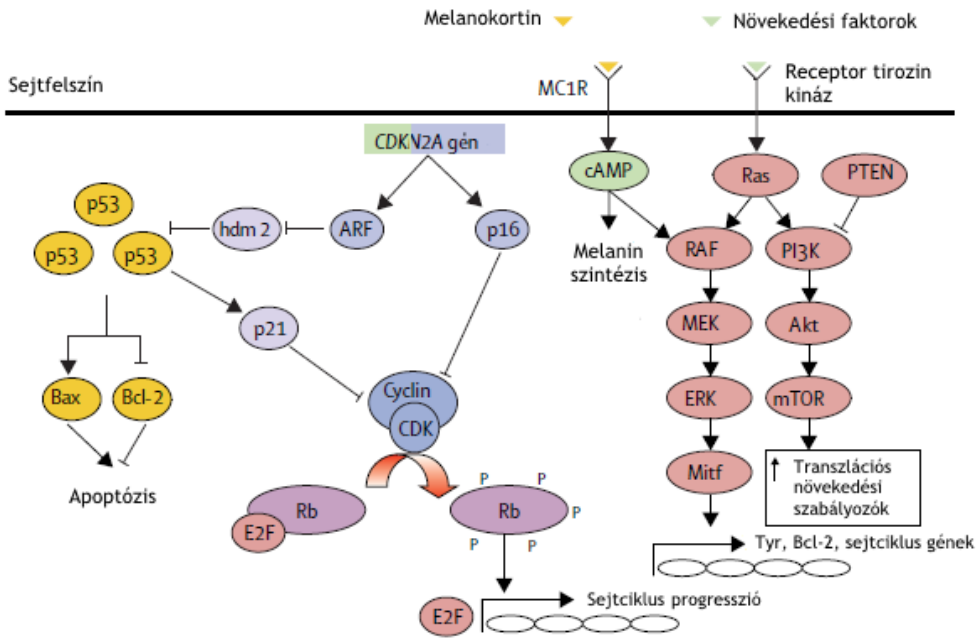
Munkánk célja az volt, hogy az irodalomban eddig nem ismert imidazo[1,2-*a*]piridin- és imidazo[1,2-*a*]pirazin-vázas vegyületeket állítsunk elő és megvizsgáljuk azok *in vitro* tumorgátló hatékonyságát.

3.1. A melanóma

3.1.1. A melanóma kialakulása

A melanóma a hámréteg pigmenttermelő sejtjeiből, a melanocitákból kiinduló rosszindulatú daganatos megbetegedés. A melanociták a bőr felső rétegének bazális felszínén helyezkednek el, és fő feladatuk az ultraibolya sugárzással szembeni védekezés. Az UV sugárzás elősegíti a bőrben a rosszindulatú elváltozások létrejöttét azáltal, hogy serkenti a növekedési hormonok termelődését, csökkenti a bőr védelmében szerepet játszó immunválaszokat és hatására DNS-károsító reaktív oxigéngyökök jönnek létre. A reaktív oxigéngyökök anti-apoptotikus hatása révén az érintett melanocita nem pusztul el [5], így további DNS károsodásnak van kitéve, ami végül malignus transzformációhoz vezethet.

Az **1. ábra** a melanociták működésében és a melanóma patogenezisében résztvevő legfontosabb szignál transzdukciós útvonalakat foglalja össze. A napsugárzás melanokortin képződését idézi elő a bőrben, mely a melanokortin-1 receptorhoz (MC1R) való kötődése révén fokozza a fényvédelemben fontos szerepet játszó melanin bioszintézisét [6]. Az UV sugárzás hatására termelődő növekedési faktorok receptor tirozin kinázokhoz kapcsolódnak és a MAPK (Ras-Raf-MEK-ERK) útvonalon keresztül olyan jeleket továbbítanak, melyek fokozott sejtproliferációhoz és migrációhoz vezetnek. A MAPK jelátviteli útvonal melanóma patofiziológiájában betöltött kiemelt szerepét mutatja, hogy az *NRAS* gén aktiváló mutációja az esetek ~20%-ában [7], míg a *BRAF* gén mutációja az esetek ~60%-ában [8] mutatható ki. A *CDKN2A* tumor szuppresszor gén és az általa kódolt fehérjék (p16, ARF) fontos szerepet játszanak a sejtciklus szabályozásában. A p16 gátolja a CDK4 és CDK6 fehérjék működését, így a retinoblasztóma protein (Rb) foszforilációja és ezáltal a sejt G1-ből S fázisba való haladása gátlódik [9]. Az ARF a hdm2 fehérje gátlásán keresztül lehetővé teszi a p53 transzkripciós aktivitásának fokozódását, mely a sejtciklus felfüggesztéséhez és apoptózishoz vezet [10]. Örökletes melanóma hajlam esetén sok esetben kimutatható a *CDKN2A* gén funkcióvesztéses mutációja [11], ami a károsodott sejtek túléléséhez vezet.



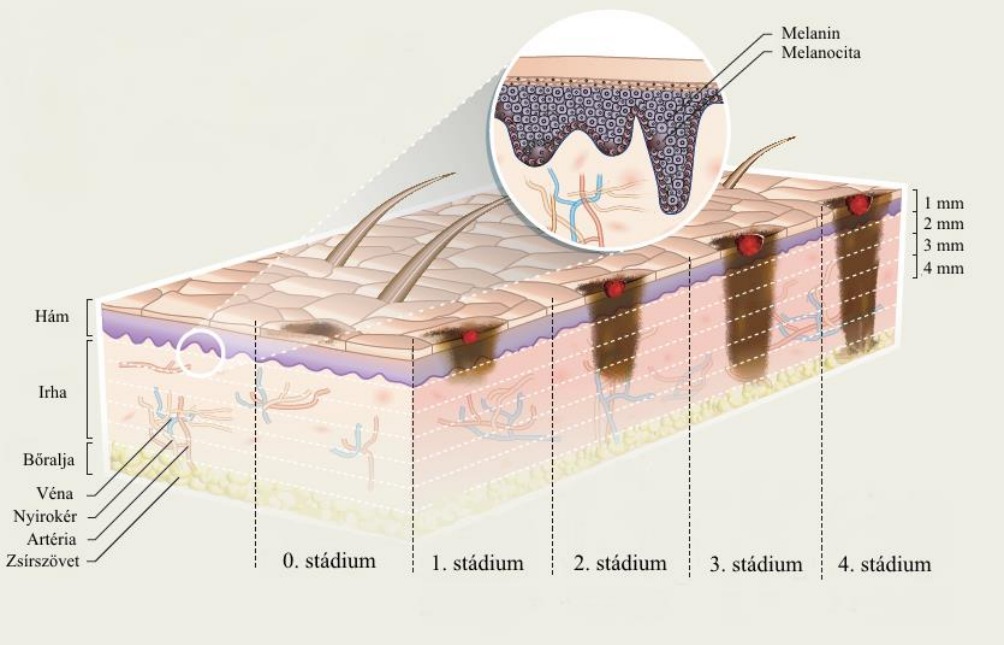
1. ábra. A sejtproliferáció és túlélés szabályozásában résztvevő jelátviteli útvonalak melanómában [6].

3.1.2. A betegség stádiumai

Jelenleg a melanóma esetek osztályozása az AJCC (American Joint Committee on Cancer) által létrehozott TNM (tumor, node, metastasis) rendszer alapján történik. A legfontosabb tulajdonságok, melyek befolyásolják a betegség prognózisát a tumorvastagság, a mitotikus aktivitás, a fekélyesedés, a nyirokcsomók érintettsége és a laktát-dehidrogenáz (LDH) szint [12].

A **2. ábra** jól szemlélteti a melanóma kialakulásának és fejlődésének folyamatát. Kezdeti stádiumban a melanómasejtek csak a bőr legfelső rétegében, a hámban vannak jelen. 1. stádiumban a primer tumor mérete megközelíti 2 mm-es vastagságot, elfekélyesedhet, de ekkor még nincs jele a nyirokcsomókba vagy a szervezet egyéb részeibe történő terjedésnek. Abban az esetben, ha a tumor eléri a 4 mm-es vastagságot, de nem ad áttétet a közeli nyirokcsomókba vagy egyéb helyekre, akkor 2. stádiumba soroljuk. A legtöbb esetben a 2. vagy annál korábbi stádiumú daganatok sebészi úton kezelhetőek. 3. stádiumban a tumor eléri a bőr mélyebb rétegeit, a nyirokereket és a közeli nyirokcsomókat, míg a legelőrehaladottabb (4.) stádiumban a szervezet távolabbi

részeibe (pl. tüdő, máj, agy, csontok, távoli nyirokcsomók, bőr más területei) is terjed a betegség. Ezekben az esetekben a sebészi beavatkozás nem jelent végleges megoldást, a terápiás lehetőségeket döntően befolyásolja, hogy mely területek érintettek a betegségben [13].



2. ábra. A melanóma stádiumai [13].

3.1.3. Rizikófaktorok

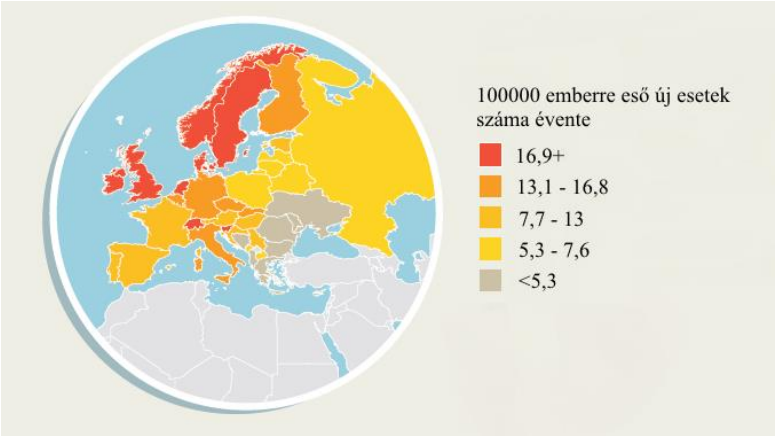
A melanóma kialakulását genetikai és környezeti faktorok együttesen határozzák meg. Az UV sugárzás a legismertebb környezeti faktor, mely szerepet játszik a melanóma, illetve a bőr más tumoros megbetegedéseinek képződésében. Ha a bőr nem folyamatosan, hanem időszakosan van kitéve intenzív napsugárzásnak, szignifikánsan nagyobb az esélye a DNS károsodásnak és ezáltal a melanóma kialakulásának [14]. Ha kisebb intenzitású UV sugárzás éri krónikusan a test felszínét, akkor a szervezet a melanintermelés fokozásával hatékonyabban képes védekezni a napfény káros hatásaival szemben.

A melanómára való hajlamot befolyásoló legfontosabb egyéni tényezők az alábbiak:

- Fenotípus: magasabb kockázatú csoportba tartoznak azok az emberek, akiknek világos bőre van, nehezen barnulnak, könnyen leégnek, vörös hajuk, kék szemük és szeplőik vannak [15]
- Nagyszámú benignus, atipusos anyajegy jelenléte [16]
- Melanóma előfordulása a családban [17]
- Korábbi melanómás megbetegedés [18]
- Immunszuppresszió [19]
- Szoláriumhasználat [20]

3.1.4. A betegség epidemiológiája

A melanóma előfordulása világszerte növekvő tendenciát mutat az utóbbi évtizedekben [21], évente közel 200000 új esetet diagnosztizálnak [22]. A SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) program adatai alapján az Amerikai Egyesült Államokban jelentkező új tumoros megbetegedések 4,5%-át melanóma esetek adják, így ez a 6. leggyakoribb tumortípus. A becslések alapján 2015-ben 73870 új melanóma eset és 9940 melanóma folytán bekövetkező haláleset fordult elő [4, 23].



3. ábra. A melanóma incidenciája Európában [13].

Európán belül (**3. ábra**) Svájban a legmagasabb a melanóma incidenciája, ahol a 100000 emberre eső új esetek száma évente 25,8. Amíg a dél-európai országokat kevésbé sújtja a betegség, addig az észak-európai országokban – főként a skandináv államokban – magasabb a melanóma előfordulási aránya [13, 24].

3.1.5. Terápiás lehetőségek

A betegek életkilátásait döntően befolyásolja, hogy a diagnózis felállításakor mennyire előrehaladott a betegség. A lokális melanóma megbetegedések esetén 98,3% az ötéves túlélési arány, ám ez jelentősen csökken regionális (62,4%) és távoli áttétes (16,0%) betegek esetében [25].

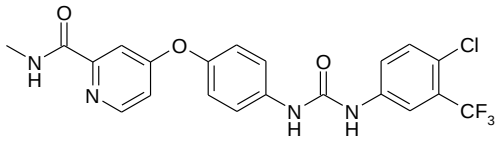
Az 1970-es évek közepéig a sebészi beavatkozás nyújtotta az egyetlen terápiás lehetőséget a melanómás betegek kezelésére. A betegség korai fázisában a primer tumor műtéti eltávolítása jelentősen javítja a túlélést, azonban előrehaladott fázisú melanómában ez nem jelent megoldást. A dakarbazin (1975) és a magas dózisú interleukin-2 (1998) kezelés engedélyezésével lehetővé vált az előrehaladott melanóma szisztémás kezelése, azonban csak a betegek kevesebb, mint 20%-ánál van mérhető terápiás válasz. A teljes betegpopulációt tekintve ezen kezelések nem növelik sem a tünetmentes, sem a teljes túlélést [26].

A melanóma patomechanizmusának kutatása és megismerése célzott terápia kifejlesztését tette lehetővé. A MAPK (Ras-Raf-MEK-ERK) jelátviteli útvonal kiemelt célpont a célzott hatóanyagok tervezésében, mivel ez a leggyakrabban érintett útvonal melanómában. A melanómás esetek ~60%-ában mutatható ki mutáció a B-Raf fehérjét kódoló génszakaszban [8]. A *BRAF* onkogén aktiváló mutációja a MAPK jelátviteli útvonal konstitutív aktivációjához vezet, és ezáltal hozzájárul a sejtproliferáció fokozásához és a malignus transzformáció kialakulásához.

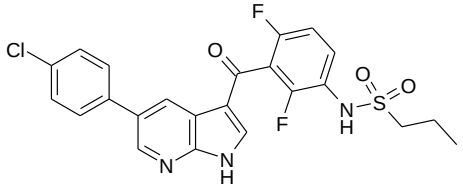
A sorafenib (BAY 43-9006) volt az első *in vitro* tumorgátló hatással rendelkező, nem szelektív B-Raf-gátló, amelyet klinikai vizsgálatokban használtak melanóma ellen [27-29], azonban az előrehaladott stádiumú betegekben mutatott korlátozott hatása miatt nem került bevezetésre [30].

A vemurafenib (PLX4032) 2011-es engedélyezése és bevezetése mérföldkőnek számít a melanóma terápiájában. A vemurafenib az első olyan célzott hatóanyag, amely szelektíven gátolja a mutáns B-Raf fehérje működését [31, 32] és fázis III klinikai vizsgálatok alapján szignifikánsan javítja mind a progressziómentes, mind a teljes túlélést *BRAF(V600E)* mutációval rendelkező betegekben a dakarbazinhoz képest [33-35].

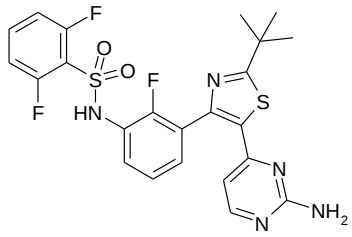
2013-ban egy újabb mutáns B-Raf-gátló hatóanyag, a dabrafenib (GSK2118436) [36] kapott forgalomba hozatali engedélyt az Egyesült Államokban, mivel fázis III klinikai vizsgálatban szignifikánsan növelte a betegek progressziómentes túlélését a dakarbazinhoz képest (dabrafenib: 5,1 hónap, dakarbazin: 2,7 hónap) [37, 38].



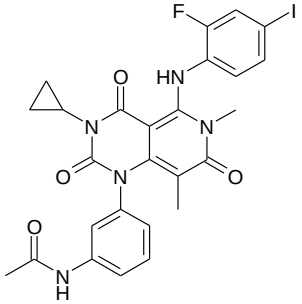
Sorafenib [27]



Vemurafenib [31]



Dabrafenib [36]



Trametinib [41]

4. ábra. A sorafenib, vemurafenib, dabrafenib és trametinib szerkezete.

A B-Raf-gátló hatóanyagok alkalmazásával kezdetben jelentős tumorgátló hatást lehet elérni, azonban az esetek nagy részében 5-7 hónap elteltével rezisztencia alakul ki a terápiával szemben. Mivel a rezisztencia hátterében számos esetben megfigyelhető a MAPK jelátviteli útvonal újbóli aktiválódása [39, 40], ezért vizsgálatok indultak annak felderítésére, hogy a jeltáviteli útvonal további tagjainak (pl. MEK kináz) gátlása hatékony lehet-e korábban nem kezelt, illetve B-Raf-gátló rezisztens tumorok esetén.

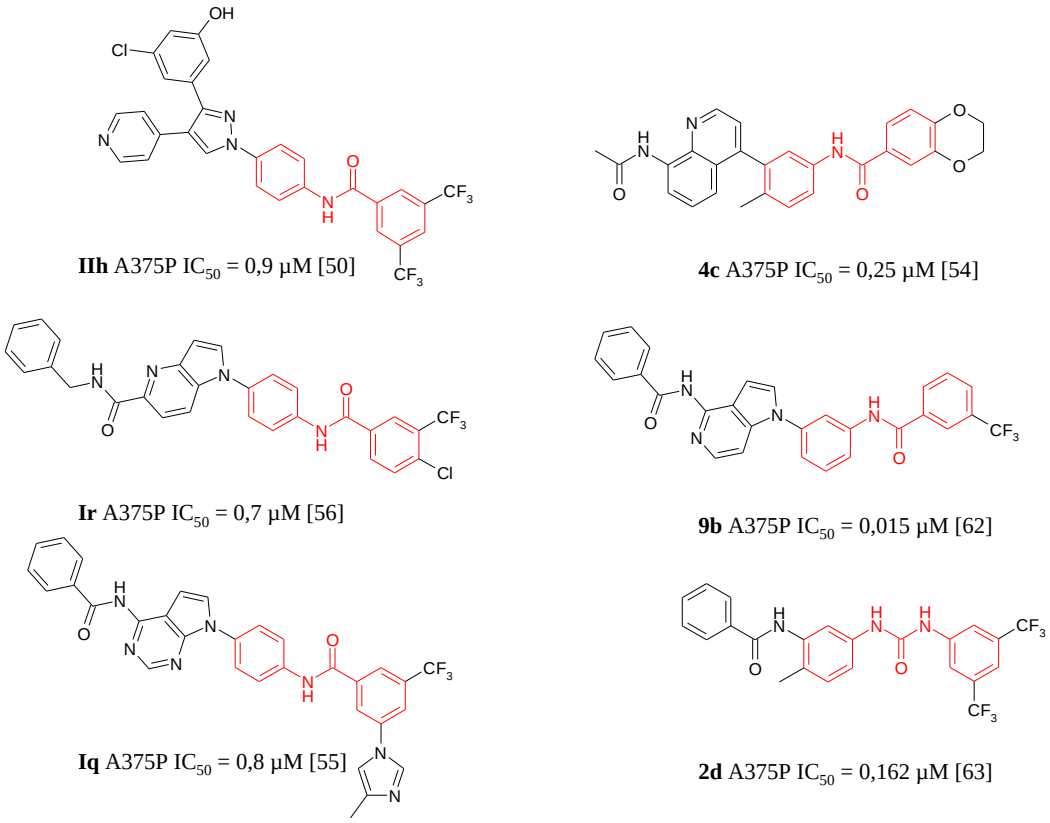
A 2013-ban bevezetésre került trametinib (GSK1120212) az első szelektív, allosztérikus MEK kináz-gátló, melyet a metasztázisos melanómával rendelkező betegek kezelésére alkalmaznak [41]. 322 *BRAF* mutáns, előrehaladott stádiumú melanómás beteg bevonásával végzett fázis III klinikai vizsgálatban azt tapasztalták, hogy a trametinib esetén mind a progressziómentes túlélés, mind a teljes túlélés hosszabb, mint a kemoterápia esetén [42].

Az immunterápia fejlődése újabb lehetőséget teremtett a célzott hatóanyagok mellett az előrehaladott melanóma kezelésében. Az immunellenőrzőpont-gátlás fiziológiás szerepe az autoimmunitás csökkentése és az immuntolerancia elősegítése. Ezt a folyamatot azonban számos tumor kihasználja annak érdekében, hogy elkerülje az immunválaszt. A CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4) és PD-1 (Programmed death-1 receptor) elleni antitestek ezt az immungátlást képesek csökkenteni és a T-sejtek aktiválása révén fokozni a tumorellenes immunválaszt [43, 44]. Az ipilimumab egy CTLA-4 elleni humán monoklonális antitest. 2011-ben vezették be előrehaladott melanóma kezelésére, mivel fázis III klinikai vizsgálatokban javította a betegek túlélését [45-47]. A PD-1 elleni humán monoklonális antitestekkel végzett fázis III klinikai vizsgálatok alapján [48, 49] további két immunterápiás hatóanyag (pembrolizumab és nivolumab) kapott fogalomba hozatali engedélyt 2014-ben.

3.2. Diarilamid és diarilkarbamid származékok, mint melanóma elleni hatóanyagok

A melanóma növekvő incidenciája és a jelenlegi terápiákkal szemben kialakuló rezisztencia miatt további hatóanyagok kifejlesztésére van szükség. Számos közlemény jelent meg az irodalomban, melyekben különböző központi vázat tartalmazó diarilamid és diarilkarbamid származékok antiproliferatív hatását vizsgálták melanóma sejteken. A központi váz lehet 1,3,4-triarilpirazol [50-52], aminokinolin [53, 54], pirrolo[2,3-*d*]pirimidin [55], pirrolo[3,2-*b*]piridin [56], pirimidin-4-il-1*H*-imidazol [57], 1,4-dihidropirazolo[4,3-*d*]imidazol [58], aminokinazolin [59], amino-1*H*-pirazol [60], 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin [61, 62], acet(benz)amidofenil [63] vagy indazol [64].

Az **5. ábra** néhány irodalomban leírt, reprezentatív diarilamid és diarilkarbamid származék szerkezetét és az A375P melanóma sejtvonalon kifejtett hatását foglalja össze. Piros színnel emeltem ki a közös diarilamid, ill. diarilkarbamid szerkezeti egységet. Jól látszik, hogy a diarilamid vagy diarilkarbamid molekularészhez kapcsolódó központi vázat tág határok között változtathatjuk a melanóma sejtekre gyakorolt proliferációgátló hatás megtartása mellett.



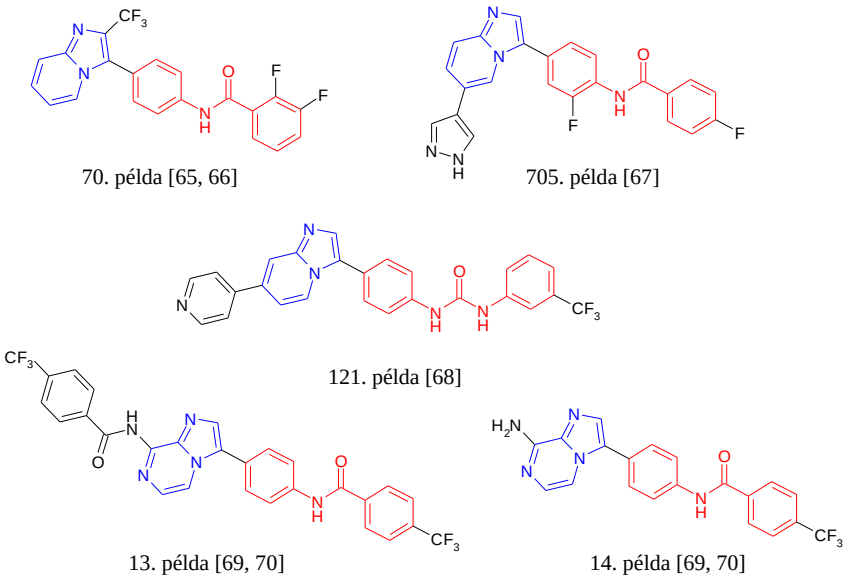
5. ábra. Néhány példa az irodalomban leírt diarilamid és diarilkarbamid származékok közül. (Megjegyzés: Az ábrán a vegyületek az eredeti közleményekben megjelent sorszámukkal szerepelnek.)

3.3. Az imidazo[1,2-*a*]piridin és imidazo[1,2-*a*]pirazin származékok irodalma

Kevés olyan diarilamid vagy diarilkarbamid analóg található az irodalomban, melyek imidazo[1,2-*a*]piridin vagy imidazo[1,2-*a*]pirazin központi vázat tartalmaznak [65-70], és a leírt vegyületekről sincs információ a melanómagátló hatékonyság tekintetében.

A **6. ábra** azon ismert vegyületek szerkezetét foglalja össze, melyek a tervezett származékok legközelebbi szerkezeti analógjainak tekinthetők. Piros színnel emeltem ki a diarilamid/diarilkarbamid szerkezeti egységet, míg kék színnel az imidazo[1,2-*a*]piridin vagy imidazo[1,2-*a*]pirazin központi vázat a jobb áttekinthetőség kedvéért.

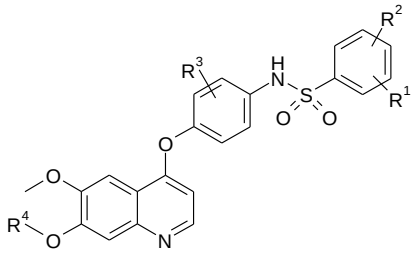
Az irodalomban leírt rokon vegyületek relatíve kis száma indokolttá tette a vegyületcsalád további tanulmányozását, különös tekintettel a tumorgátló hatékonyság vizsgálatára.



6. ábra. Irodalomban ismert imidazo[1,2-*a*]piridin vagy imidazo[1,2-*a*]pirazin származékok. (Megjegyzés: Az ábrán a vegyületek a szabadalmakban megjelent sorszámukkal szerepelnek.)

3.4. Melanóma elleni hatóanyagok fejlesztése a kutatócsoportban

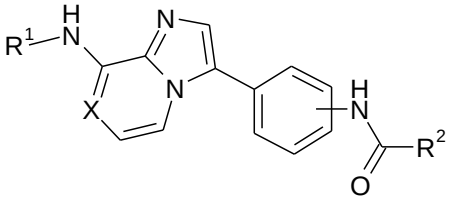
Doktori munkám során lehetőségem nyílt bekapcsolódni a Vichem Chemie Kft. több kutatási projektjébe is. Az egyik ilyen projekt célja volt új, szabadalmaztatható B-Raf-gátló vegyületek előállítása és fejlesztése. A már publikált B-Raf inhibitorok főbb farmakofór pontjainak összefoglalása és a fehérjéhez való kötődésük elemzése hozzájárult az új gátlószerek tervezéséhez. Az *in silico* szűrés során talált B-Raf-gátló vegyületcsaládot (**7. ábra**) *in vitro* módszerekkel karakterizáltuk. A vizsgálatok alapján ezek a vegyületek szubmikromólos koncentrációban gátolják a B-Raf(wt) és B-Raf(V600E) kinázok működését, és melanóma sejtvonalakon a sorafenibhez hasonló mértékben gátolják a sejtek proliferációját [71].



7. ábra. A kutatócsoportban előállított B-Raf-gátló vegyületek általános szerkezete [71].

4. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatási munkám során olyan imidazo[1,2-*a*]piridin- és imidazo[1,2-*a*]pirazin-vázas diarilamid vagy diarilkarbamid molekularészt tartalmazó vegyületek előállítását tűztem ki célul, melyek eddig nem voltak ismertek az irodalomban (**8. ábra**).



R^1 = H, ArCO
R^2 = Ar, ArNH
X = C, N

8. ábra. Az előállított imidazo[1,2-*a*]piridin és imidazo[1,2-*a*]pirazin származékok általános szerkezete.

Célom volt:

- a tervezett származékok előállításához megfelelő reakcióutak kidolgozása,
- az elkészült vegyületek analitikai karakterizálása,
- egy irodalmi példa előállítása a biológiai hatékonyság összehasonlítása céljából,
- az elkészült vegyületek proliferációgátló képességének meghatározása *BRAF* mutáns A375P melanóma sejtvonalon,
- a szerkezet-hatás összefüggések felderítése a melanóma sejteken mért tumorgátló hatás alapján,
- a vegyületek kinázgátló hatékonyságának meghatározása B-Raf(wt) és B-Raf(V600E) kinázokon,
- néhány kiválasztott vegyület antiproliferatív hatásának meghatározása tüdőkarcinóma és kolorektális karcinóma sejtpanelen.

5. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

5.1. Általános információk

A kereskedelmi forgalomban hozzáférhető kiindulási anyagokat és oldószereket a Sigma-Aldrich Kft., a Merck Kft., a Molar Chemicals Kft., az Alfa Aesar GmbH&Co. és az Apollo Scientific Ltd. cégektől szereztük be, és a szintézisekhez további tisztítás nélkül használtam fel őket.

A reakciókat vékonyréteg kromatográfiás módszerrel (VRK) követtem, melyhez TLC Silicagel 60 F_{254} lapokat (Merck) használtam.

A vegyületek oszlopkromatográfiás tisztítását Geduran® Si60 szilikagél (0,063-0,200 mm) tölteten végeztem, míg a preparatív vékonyréteg-kromatográfiás tisztításhoz PLC Silicagel 60 F_{254} (1 mm, 20 cm x 20 cm, Merck) preparatív réteget használtam.

Az analitikai HPLC-MS mérések Waters Alliance 2795 típusú HPLC és Waters 996 diódasoros UV detektorral összekapcsolt Waters Acquity SQD (ESI) LCMS rendszeren készültek. Oszlop: XBridge RP C18 (5 cm x 4,6 mm, 3,5 µm), kolonnahőmérséklet: 23 °C. A mintákból injektált mennyiség: 5 µl (1 mg/ml töménységű DMSO/acetonitril oldat). Felhasznált eluensek: (A): MilliQ víz/ 0,1 V/V% hangyasav; (B): acetonitril. A futtatás ideje 7 perc volt gradiens elúció mellett. Alkalmazott gradiens: 0 perc 5% (B), 0,5 perc 5% (B), 5,5 perc 95% (B), 6 perc 95% (B), 6,5 perc 5% (B), 7 perc 5% (B). Áramlási sebesség: 2 ml/perc.

Az NMR spektrumokat egy Bruker Avance DRX 300 NMR spektrométerrel vettük fel DMSO-d_6 oldatban 30 °C-on. Külső standardként tetrametilszilánt, míg másodlagos belső standardként az oldószer dimetilszulfoxid jelét alkalmaztuk az ^{1}H- és ^{13}C-NMR mérésekben. A műszer vezérlése és az adatfeldolgozás TopSpin 1.3 programcsomaggal történt. A ^{1}H-NMR spektrumok mellett általában zqs-TOCSY és - amennyiben szükséges volt - zqs-easy-ROESY, ^{13}C, DEPT, ed-HSQC és HMBC spektrumok készültek az elkészített vegyületek szerkezetazonosításának érdekében. A dolgozatban a minták ^{1}H-NMR spektrumleírását közlöm, valamint néhány minta összes felvett spektrumának teljes értelmezését mutatom be. Az ^{1}H-NMR spektrumok leírása során a jelfelhasadásokat az alábbiak szerint jelöltem: s (szingulet), d (dublett), t (triplett), m

(multiplett), br s (széles szingulet), dd (dublett dublett), dm (dublett multiplett), tm (triplett multiplett), ovl m (átfedő multiplett).

A biológiai mérésekre leadott vegyületek HPLC-MS és NMR vizsgálatokkal meghatározott tisztasága az esetek nagy részében 95% fölött, néhány vegyület esetében 90% fölött volt.

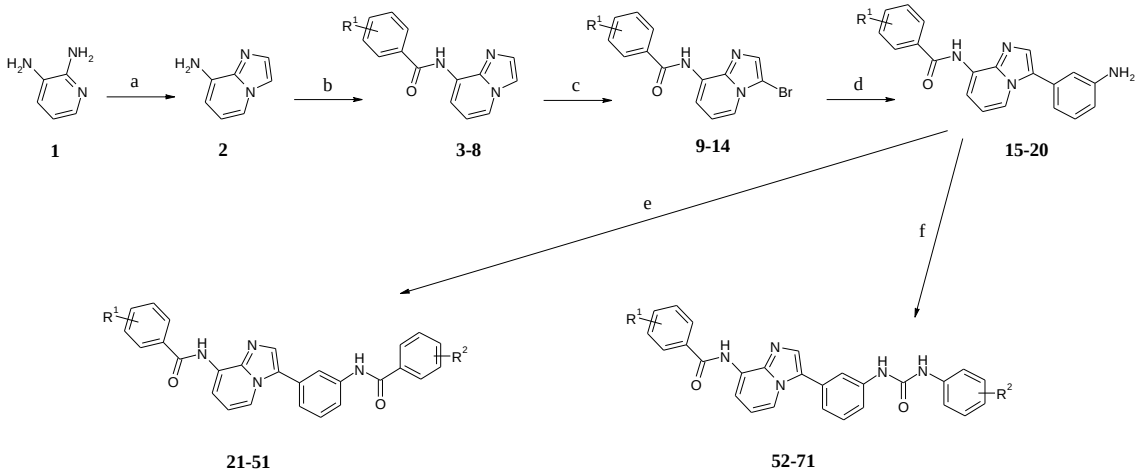
Az olvadáspontokat egy Büchi Melting Point B-540 készüléken határoztam meg.

Az előállított vegyületeket az IUPAC szabályok szerint neveztem el az ACD/ChemSketch program (verziószám: 9.07) segítségével, a magyar kémiai helyesírás szabályait alkalmazva.

5.2. A vegyületek szintézise

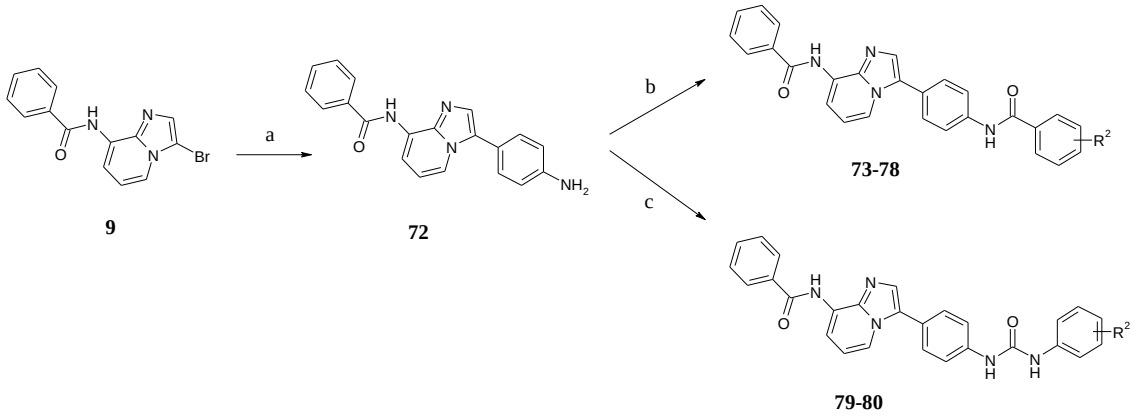
5.2.1. Az imidazo[1,2-*a*]piridin származékok előállítása

Az imidazo[1,2-*a*]piridin származékok előállítását a **9. ábra** szemlélteti. Piridin-2,3-diamin (**1**) és 50%-os vizes klóracetaldehid oldat reakciója során imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amin (**2**) keletkezett, melyből benzoesav származékokkal EDCI jelenlétében piridinben a megfelelő benzamid származékokat (**3-8**) állítottam elő. Ezekből a köztitermékekből *N*-brómszukcinimiddel végzett brómozás és palládiumkatalizált Suzuki keresztkapcsolási reakció vezetett a megfelelő 3-aminofenil vegyületekhez (**15-20**). Ezt az aminocsoportot reagáltattam különböző benzoesav származékokkal, illetve aril-izocianátokkal, hogy a tervezett vegyületeket (**21-51**, **52-71**) kapjam.



9. ábra. A *meta* szubsztituált imidazo[1,2-*a*]piridin származékok előállítása. Reagensek és reakciókörülmények: (a) 50%-os vizes klóracetaldehid oldat, EtOH, forralás, 3,5 óra, 58%; (b) benzoesav származék, EDCI, piridin, 40 °C, 4 óra, 36-86%; (c) *N*-brómszukcinimid, CH_2Cl_2, 25 °C, 30 perc, 69-94%; (d) (3-aminofenil)boronsav, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, 1,4-dioxán, H_2O, mikrohullámú reaktor, 140 °C, 1,5 óra, 27-69%; (e) benzoesav származék, EDCI, piridin, 70 °C, 2 óra, 52-84%; (f) aril-izocianát származék, vízmentes piridin, 25 °C, 2 óra, 56-90%.

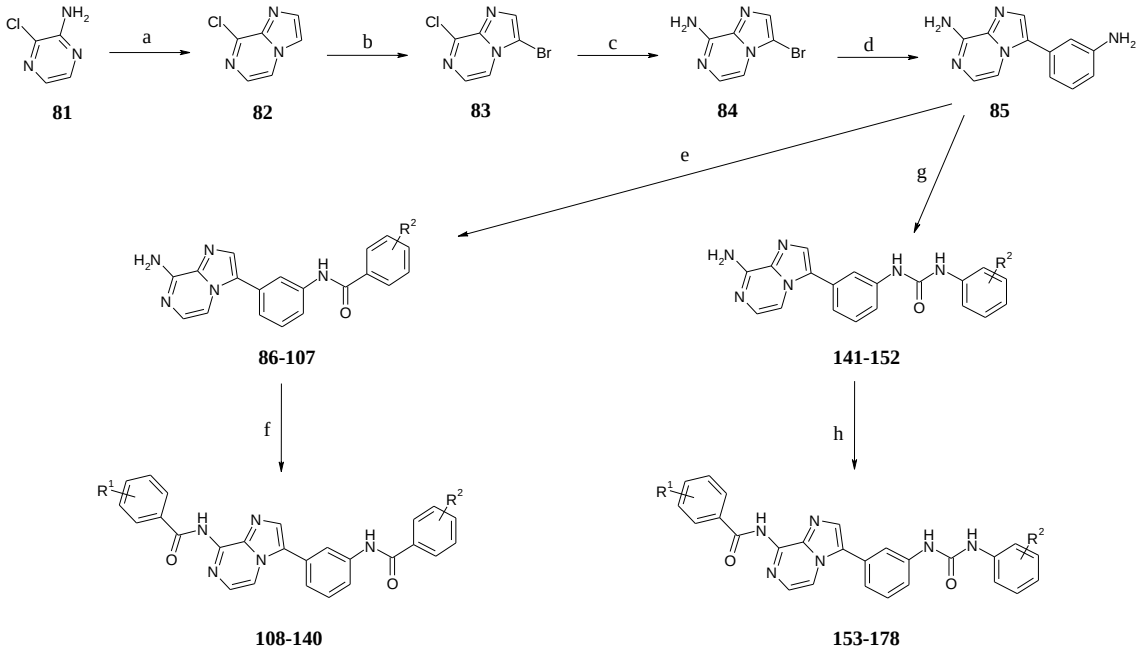
A *para* szubsztituált imidazo[1,2-*a*]piridin származékok előállítását a **10. ábra** mutatja. Az előbbiekhez hasonlóan *N*-(3-brómimidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)benzamid (**9**) és 4-aminofenilboronsav pinakol észter palládiumkatalizált Suzuki keresztkapcsolási reakciójával állítottam elő a megfelelő 4-aminofenil intermediert (**72**). A megfelelő benzoesav származékok, illetve aril-izocianátok alkalmazásával jutottam a tervezett vegyületekhez (**73-78**, **79-80**).



10. ábra. Az *para* szubsztituált imidazo[1,2-*a*]piridin származékok előállítása. Reagensek és reakciókörülmények: (a) 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)anilin, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, 1,4-dioxán, H_2O, mikrohullámú reaktor, 140 °C, 2 óra, 36%; (b) benzoesav származék, EDCI, piridin, 70 °C, 2 óra, 45-73%; (c) aril-izocianát származék, vízmentes piridin, 25 °C, 2 óra, 40-58%.

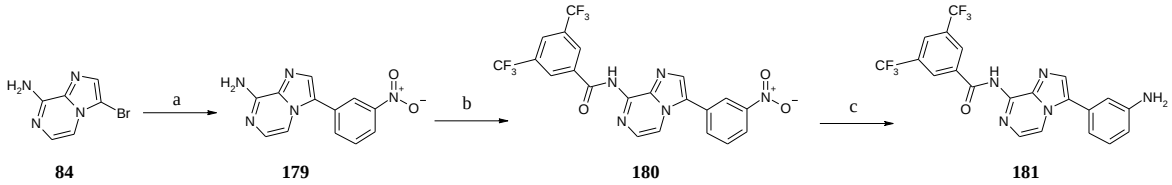
5.2.2. Az imidazo[1,2-*a*]pirazin származékok előállítása

Az imidazo[1,2-*a*]pirazin származékok előállítására a **11. ábrán** szereplő reakcióutat alkalmaztam. 2-amino-3-klórpirazin (**81**) és *in situ* előállított brómacetaldehid reakciójában 8-klórimidazo[1,2-*a*]pirazin (**82**) képződik, melynek *N*-brómszukcinimiddel végzett brómozása [72], majd aminálása [73] vezetett a 3-brómimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amin (**84**) köztitermékhez. Ebben az esetben, ha az imidazo[1,2-*a*]piridineknél ismertetett reakciósorral analóg módon a gyűrű 8-as helyzetű aminocsoportját acileztem először, majd ezt követte a Suzuki keresztkapcsolási reakció a gyűrű 3-as helyzetében, akkor azt tapasztaltam, hogy a Suzuki reakció körülményei között az amid kötés felhasadt és nem a várt vegyület képződött. Ezért inkább a **84** vegyületből Suzuki reakcióval 3-(3-aminofenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amint (**85**) állítottam elő. Megfelelő körülmények között az aminofenil csoportot szelektíven tudtam reagáltatni benzoesav származékokkal vagy aril-izocianátokkal, így előállítottam a megfelelő amid (**86-107**) és karbamid származékokat (**141-152**). Magasabb hőmérséklet és reagensfelesleg alkalmazásával sikerült az imidazo[1,2-*a*]pirazin-váz 8-as helyzetű aminocsoportját is szubsztituálni, és így előállítani a tervezett származékokat (**108-140**, **153-178**).



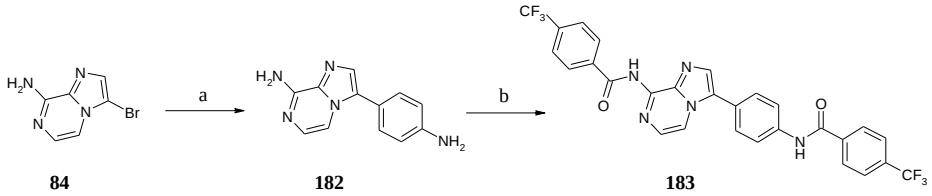
11. ábra. Az imidazo[1,2-*a*]pirazin származékok előállítása. Reagensek és reakciókörülmények: (a) 2-bróm-1,1-dietoxietán, 48%-os vizes hidrogén-bromid oldat, forralás, 1,5 óra, $NaHCO_3$/IPA, majd **81**, forralás, 3 óra, 73%; (b) *N*-brómszukcinimid, CH_2Cl_2, 25 °C, 3 óra, 93%; (c) 25%-os vizes NH_4OH oldat, IPA, mikrohullámú reaktor, 120 °C, 3 óra, 85%; (d) (3-aminofenil)boronsav, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, 1,4-dioxán, H_2O, mikrohullámú reaktor, 140 °C, 1,5 óra, 75%; (e) benzoesav származék, EDCI, piridin, 40 °C, egy éjszaka, 35-70%; (f) benzoesav származék, EDCI, piridin, 70 °C, 6 óra, 11-81%; (g) aril-izocianát származék, vízmentes piridin, 25 °C, 2 óra, 20-69%; (h) benzoesav származék, EDCI, piridin, 70 °C, 6 óra, 10-64%.

A **181** vegyület előállítása az előbbiekben ismertetett módon nem volt kivitelezhető, így arra külön reakcióutat dolgoztam ki (**12. ábra**). A korábban előállított 3-brómimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amin (**84**) köztitermékből Suzuki reakcióval kaptam a 3-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amint (**179**). Ezt az intermediert 3,5-bisz(trifluormetil)benzoesavval acileztem, majd a nitrocsoport redukciójával jutottam a kívánt termékhez (**181**).



12. ábra. *N*-[3-(3-aminofenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-3,5-bisz(trifluormetil)-benzamid (**181**) előállítása. Reagensek és reakciókörülmények: (a) (3-nitrofenil)boronsav, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, 1,4-dioxán, H_2O, mikrohullámú reaktor, 140 °C, 1,5 óra, 57%; (b) 3,5-bisz(trifluormetil)benzoesav, EDCI, piridin, 70 °C, 2 óra, 36%; (c) H-Cube®, oszlop: 10% Pd/C, eluens: etanol/etil-acetát, 25 °C, 12%.

Az irodalomban ismert imidazo[1,2-*a*]pirazin származék (**183**, **13. ábra**) a tervezett vegyületek legközelebbi szerkezeti analógjának tekinthető, így fontos volt ennek előállítása a biológiai hatékonyság összehasonlítása céljából. A korábban előállított **84** köztiterméket Suzuki kapcsolással 3-(4-aminofenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-aminná (**182**) alakítottam, majd 4-(trifluormetil)benzoesav alkalmazásával állítottam elő a várt terméket (**183**).



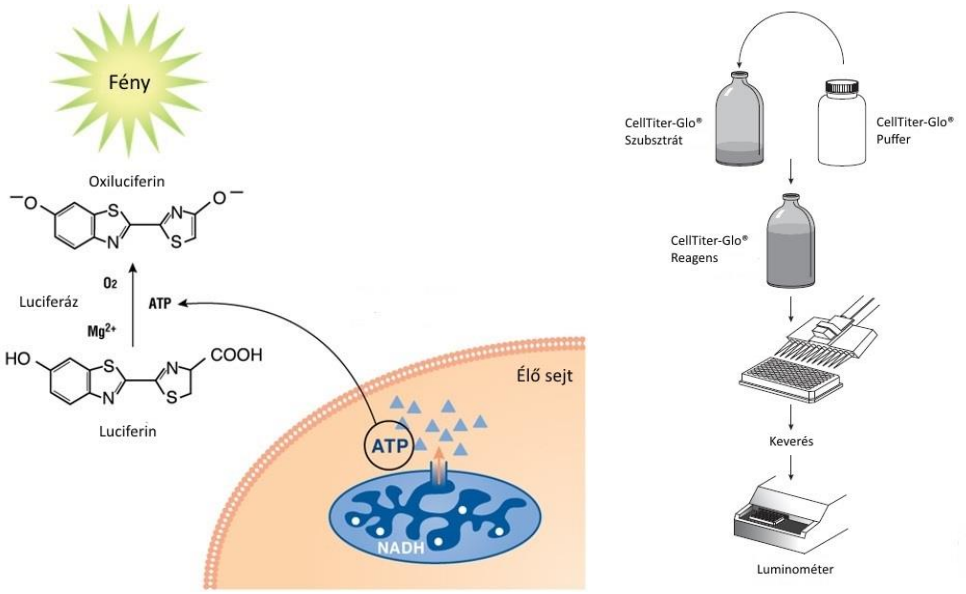
13. ábra. Az irodalomban ismert imidazo[1,2-*a*]pirazin származék (**183**) [69, 70] előállítása. Reagensek és reakciókörülmények: (a) 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)anilin, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, 1,4-dioxán, H_2O, mikrohullámú reaktor, 140 °C, 1,5 óra, 72%; (b) 4-(trifluormetil)benzoesav, EDCI, piridin, 70 °C, 4 óra, 75%.

5.3. Az előállított vegyületek vizsgálata

5.3.1. A vegyületek antiproliferatív hatásának meghatározása az A375P, A549, H358, PC9, PC9-ER, HCT116 és HKE3 sejtvonalakon

Az A375P sejtvonalat Prof. Axel Ullrich (Max Planck Institute of Biochemistry, Martinsried, Németország), a PC9 és PC9-ER sejtvonalakat a Cancer Research UK London Research Institute, Signal Transduction Laboratory (London, Egyesült Királyság), míg a HKE3 sejtvonalat a Cancer Research UK Beatson Institute (Glasgow, Egyesült Királyság) bocsátotta a rendelkezésünkre. Az A549, H358 és HCT116 sejtvonalakat az ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA, Amerikai Egyesült Államok) intézettől vásároltuk meg. A PC9-ER sejtvonalat hosszantartó erlotinib kezeléssel tették erlotinib-rezisztenssé a PC9 sejtvonalból.

Az A375P és HKE3 sejteket magas glükóztartalmú DMEM médiumban (Gibco, Life Technologies, Carlsbad, CA, Amerikai Egyesült Államok), míg az A549, H358, HCT116, PC9 és PC9-ER sejteket RPMI-1640 (Gibco) médiumban tenyésztettük 10%-os FBS (Gibco) és antibiotikum/antimikotikum keverék (Gibco) jelenlétében. A sejtvonalakat 37 °C-on inkubáltuk 5% szén-dioxidot tartalmazó atmoszférában. A sejttenyészetekből sejtszuszpenziót készítettünk, és lyukanként 1000 sejtet pipettáztunk a 384-es mikrolemezekre (Perkin Elmer, Boston, MA, Amerikai Egyesült Államok). A vizsgálandó vegyületekből tápfolyadékkal 10 pontos hígítási sort készítettünk (harmadoló hígítás, 30 μM – 0,0015 μM, DMSO végkoncentráció: 0,6%), majd a különböző koncentrációjú oldatokkal kezeltük a sejteket. 72 órás inkubációt követően CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (Promega, Madison, WI, Amerikai Egyesült Államok) segítségével határoztuk meg a sejtkultúrában lévő életképes sejtek számát. A lumineszcens jelet Analyst® GT Multimode Reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, Amerikai Egyesült Államok) készülékkel mértük meg. A mért adatpontokra az XLfit (IDBS) szoftver segítségével görbét illesztve ábrázoltuk a dózis-hatás görbéket, és meghatároztuk a vizsgált vegyületek IC_{50} értékeit. Minden vegyület esetében legalább két párhuzamos mérést végeztünk. Referenciaként ismert hatóanyagokat (sorafenib, vemurafenib) alkalmaztunk.



14. ábra. CellTiter-Glo® módszer működési elve és gyakorlati alkalmazása [74].

A CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay egy olyan nagy áteresztőképességű, érzékeny, gyors mérési módszer, melynek segítségével meg tudjuk határozni a sejtkultúrában az élő sejtek számát. A módszer alapja, hogy Mg^{2+} ionok, elemi oxigén és ATP jelenlétében a luciferáz enzim katalizálja a luciferin oxiluciferinné alakulását lumineszcens jel keletkezése közben. A mért lumineszcencia arányos az ATP mennyiségével és ezáltal a metabolikusan aktív sejtek számával [75].

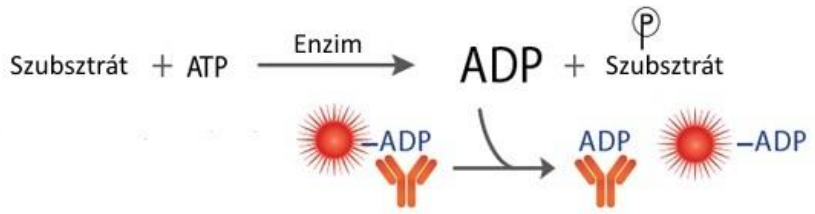
5.3.2. A vegyületek B-Raf(wt) és B-Raf(V600E) kinázgátló képességének vizsgálata

A vegyületek kinázgátló képességét Transcreener® ADP^2 FP technológia segítségével határoztuk meg. A vizsgálatokat alacsony fehérjekötő képességű 384 lyukú mikrotiter lemezen (Corning 3676) végeztük. A fehérjéket a ProQinase GmbH-tól (Freiburg, Németország), az ADP^2 antitestet és az ADP Alexa633 Tracer-t a BellBrook Labs-tól (Madison, WI, Amerikai Egyesült Államok), a többi reagenst a Sigma-Aldrich Kft-től vásároltuk meg.

A B-Raf(wt) esszé a következő komponenseket tartalmazta: 35 nM B-Raf(wt) enzim, MEK1 K97M 0,01 µg/µl, 2,1 µM ATP (= $K_{m\ ATP}$), 50 mM HEPES pH 7,5 kináz puffer, 1 mM DTT, 10 mM $MgCl_2$ és 0,01% Brij 35.

A B-Raf(V600E) esszé a következő komponenseket tartalmazta: 30 nM B-Raf(V600E) enzim, MEK1 K97M 0,02 µg/µl, 3,6 µM ATP (= $K_{m\ ATP}$), 50 mM HEPES pH 7,5 kináz puffer, 1 mM DTT, 10 mM $MgCl_2$ és 0,01% Brij 35.

A vizsgált vegyületekből 12 pontos hígítási sort készítettünk (harmadoló hígítás, 12,5 µM – 0,00007 µM). Az enzimet (6 µl) 90 percig szobahőmérsékleten preinkubáltuk a vizsgálandó vegyület oldatával, majd hozzáadtunk 2 µl hígított szubsztrátot és ATP tartalmú oldatot. A kináz reakciót 1 órán át szobahőmérsékleten inkubáltuk, majd 8 µl ADP detektáló elegyet adtunk hozzá. További 1 óra inkubációt követően Analyst® GT Multimode Reader (Molecular Devices) készülékkel (λ_{ex} = 630-35 nm, λ_{em} = 680-30 nm, dikroikus tükör: 650 nm) mértük a fluoreszcencia polarizációt. A mért adatpontokra az XLfit (IDBS) szoftver segítségével görbét illesztettünk, hogy meghatározzuk a vizsgált vegyületek IC_{50} értékeit. Minden vegyület esetében két párhuzamos mérést végeztünk. Referenciaként egy ismert B-Raf-gátló hatóanyagot (vemurafenib) alkalmaztunk.



15. ábra. Transcreener® ADP^2 FP technológia működési elve [76].

A Transcreener® ADP^2 FP technológia egy fluoreszcens polarizáción alapuló eljárás. A módszert olyan enzimek követésére fejlesztették ki, melyek működése ADP termelődéssel jár (pl. protein kinázok). A detektálás azon alapszik, hogy az enzimreakcióban keletkező ADP kiszorítja az festékjelzett nyomjelző molekulát az ADP^2 antitesthez történő kötődésből. A kiszorított nyomjelző molekula szabad rotációja a fluoreszcens polarizáció csökkenéséhez vezet, így annak változása mérhetővé válik. Az alkalmazott nyomjelző molekula a távoli infravörös hullámhossz tartományban emittál, így legtöbb esetben elkerülhető a vizsgálni kívánt fluoreszcens vegyületekkel történő interferencia [76].

6. EREDMÉNYEK

6.1. A vegyületek előállítása

Imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amin (**2**)

Piridin-2,3-diamin (**1**) (5,00 g, 45,82 mmol) etanolos (100 ml) oldatához klóracetaldehid 50%-os vizes oldatát (6,40 ml, 50,40 mmol) adtam, majd az elegyet 3,5 órán át forralás közben kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet 400 ml 10%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldatra öntöttem, majd 10 perc kevertetést követően kloroformmal extraháltam (3 x 250 ml). Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 98 : 2).

Termék: 3,56 g szilárd por. Hozam: 58%. Op: 65 - 66 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,78 (s, 1H); 7,77 (dm, J = 7,0 Hz, 1H); 7,40 (s, 1H); 6,60 (dd, J = 7,2 és 7,0 Hz, 1H); 6,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 5,55 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 133,9 $(M+H)^+$; számított: 133,1; Rt: 0,44 perc.

N-Imidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilbenzamid (**3**)

2 vegyület (1,68 g, 12,62 mmol), piridin (30 ml), EDCI (2,90 g, 15,14 mmol) és benzoesav (1,85 g, 15,14 mmol) elegyét 4 órán át 40 °C-on kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem és szűrtem.

Termék: 2,02 g szilárd por. Hozam: 67%. Op: 64 - 66 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,85 (br s, 1H); 8,36 (dd, J = 6,7 és 0,8 Hz, 1H); 8,02 (m, 2H); 8,02 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 7,92 (dd, J = 7,4 és 0,8 Hz, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,59 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 6,93 (dd, J = 7,4 és 6,7 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 238,1 $(M+H)^+$; 235,9 $(M-H)^-$; számított: 237,1; Rt: 1,75 perc.

N-Imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il-3,5-diklórbenzamid (**4**)

2 vegyület (500 mg, 3,76 mmol), piridin (10 ml), EDCI (864 mg, 4,51 mmol) és 3,5-diklórbenzoesav (861 mg, 4,51 mmol) elegyét 1,5 órán át 40 °C-on kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot etanollal eldörzsöltem, szűrtem, majd diizopropil-éterrel mostam.

Termék: 895 mg szilárd por. Hozam: 78%. Op. 178 - 180 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,40 (br s, 1H); 8,40 (dd, *J* = 6,7 és 0,9 Hz, 1H); 8,02 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H); 8,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H); 7,89 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,81 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,60 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H); 6,93 (dd, *J* = 7,5 és 6,7 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 306,0 $(M+H)^+$; 304,0 $(M-H)^-$; számított: 305,0; Rt: 2,48 perc.

4-Fluor-*N*-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il-3-klórbenzamid (**5**)

2 vegyület (2,20 g, 16,52 mmol), piridin (40 ml), EDCI (3,80 g, 19,83 mmol) és 4-fluor-3-klórbenzoesav (3,46 g, 19,83 mmol) elegyét 2 órán át 40 °C-on kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot metanollal eldörzsöltem, szűrtem, majd diizopropil-éterrel mostam.

Termék: 2,75 g szilárd por. Hozam: 57%. Op: 154 - 155 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,22 (s, 1H); 8,38 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,25 (dd, *J* = 7,2 és 2,2 Hz, 1H); 8,04 (ddd, *J* = 8,8, 4,7 és 2,2 Hz, 1H); 8,02 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H); 7,83 (dd, *J* = 7,4 és 0,9 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* = 9,0 és 8,8 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H); 6,93 (dd, *J* = 7,4 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 290,1 $(M+H)^+$; 288,0 $(M-H)^-$; számított: 289,0; Rt: 2,31 perc.

4-Fluor-*N*-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il-3,5-diklórbenzamid (**6**)

2 vegyület (1,50 g, 11,27 mmol), piridin (30 ml), EDCI (2,59 g, 13,52 mmol) és 3,5-diklór-4-fluorbenzoesav (2,83 g, 13,52 mmol) elegyét 2 órán át 40 °C-on kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot metanollal eldörzsöltem, szűrtem, majd diizopropil-éterrel mostam.

Termék: 3,12 g szilárd por. Hozam: 86%. Op: 199 - 201 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,43 (br s, 1H); 8,40 (dd, *J* = 6,8 és 0,9 Hz, 1H); 8,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 8,02 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H); 7,80 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,60 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H); 6,93 (dd, *J* = 7,5 és 6,8 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 324,0 $(M+H)^+$; 322,0 $(M-H)^-$; számított: 323,0; Rt: 2,70 perc.

N-Imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il-3-(trifluormetil)benzamid (**7**)
2 vegyület (1,68 g, 12,62 mmol), piridin (30 ml), EDCI (2,90 g, 15,14 mmol) és 3-(trifluormetil)benzoesav (2,88 g, 15,14 mmol) elegyét 4 órán át 40 °C-on kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem és szűrtem.
Termék: 1,37 g szilárd por. Hozam: 36%. Op: 84 - 86 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,38 (br s, 1H); 8,39 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,35 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,31 (dm, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,03 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H); 8,00 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,86 (dd, *J* = 7,4 és 0,9 Hz, 1H); 7,81 (dd, *J* = 8,4 és 7,6 Hz, 1H); 7,60 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H); 6,94 (dd, *J* = 7,4 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 306,2 $(M+H)^+$; 304,1 $(M-H)^-$; számított: 305,1; Rt: 2,44 perc.

N-Imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il-3,5-bisz(trifluormetil)benzamid (**8**)
2 vegyület (500 mg, 3,76 mmol), piridin (10 ml), EDCI (867 mg, 4,51 mmol) és 3,5-bisz(trifluormetil)benzoesav (1,16 g, 4,51 mmol) elegyét 3 órán át 40 °C-on kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem és szűrtem.
Termék: 958 mg szilárd por. Hozam: 68%. Op: 167 - 168 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,86 (br s, 1H); 8,63 (dm, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 8,42 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,39 (tm, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,03 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H);

7,86 (dd, *J* = 7,3 és 0,9 Hz, 1H); 7,61 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H); 6,95 (dd, *J* = 7,3 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 374,1 $(M+H)^+$; 372,1 $(M-H)^-$; számított: 373,1; Rt: 2,86 perc.

N-(3-Brómimidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)benzamid (**9**)

3 vegyület (470 mg, 1,98 mmol) diklórmetános (50 ml) oldatához *N*-brómszukcinimidet (350 mg, 1,98 mmol) adtam, majd az elegyet 30 percen át szobahőmérsékleten kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet diklórmetánnal hígítottam, és 10%-os vizes nátrium-karbonát oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem és szűrtem.

Termék: 520 mg szilárd por. Hozam: 83%. Op: 187 - 188 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,97 (br s, 1H); 8,17 (dd, *J* = 6,9 és 0,6 Hz, 1H); 7,98-8,06 (ovl m, 3H); 7,77 (s, 1H); 7,64 (m, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,15 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 316,0 $(M+H)^+$; 314,0 $(M-H)^-$; számított: 315,0; Rt: 3.50 perc.

N-(3-Brómimidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3,5-diklórbenzamid (**10**)

4 vegyület (870 mg, 2,84 mmol) diklórmetános (30 ml) oldatához *N*-brómszukcinimidet (506 mg, 2,84 mmol) adtam, majd az elegyet 30 percen át szobahőmérsékleten kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet diklórmetánnal hígítottam, és 10%-os nátrium-karbonát oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem és szűrtem.

Termék: 796 mg szilárd por. Hozam: 73%. Op: 212 - 214 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,54 (s, 1H); 8,22 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H); 7,92 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,90 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,15 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 383,9 $(M+H)^+$; 382,0 $(M-H)^-$; számított: 382,9; Rt: 4,66 perc.

N-(3-Brómimidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-4-fluor-3-klórbenzamid (**11**)

5 vegyület (2,75 g, 9,49 mmol) diklórmetános (150 ml) oldatához *N*-brómszukcinimidet (1,69 g, 9,49 mmol) adtam, majd az elegyet 45 percen át szobahőmérsékleten kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet diklórmetánnal hígítottam, és 10%-os vizes nátrium-karbonát oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem és szűrtem.

Termék: 3,06 g szilárd por. Hozam: 87%. Op: 227 - 228 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,36 (s, 1H); 8,25 (dd, *J* = 7,2 és 2,2 Hz, 1H); 8,20 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,04 (ddd, *J* = 8,6, 4,7 és 2,2 Hz, 1H); 7,93 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,61 (dd, *J* = 9,3 és 8,6 Hz, 1H); 7,15 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 368,0 $(M+H)^+$; 366,0 $(M-H)^-$; számított: 367,0; Rt: 4,22 perc.

N-(3-Brómimidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-4-fluor-3,5-diklórbenzamid (**12**)

6 vegyület (3,10 g, 9,56 mmol) diklórmetános (150 ml) oldatához *N*-brómszukcinimidet (1,70 g, 9,56 mmol) adtam, majd az elegyet 45 percen át szobahőmérsékleten kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet diklórmetánnal hígítottam, és 10%-os vizes nátrium-karbonát oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem és szűrtem.

Termék: 3,63 g szilárd por. Hozam: 94%. Op: 260 - 261 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,56 (br s, 1H); 8,22 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,22 (d, *J* ~ 6,5 Hz, 2H); 7,91 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,15 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 401,9 $(M+H)^+$; 399,9 $(M-H)^-$; számított: 400,9; Rt: 4,74 perc.

N-(3-Brómimidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3-(trifluormetil)benzamid (**13**)

7 vegyület (1,30 g, 4,26 mmol) diklórmetános (70 ml) oldatához *N*-brómszukcinimidet (758 mg, 4,26 mmol) adtam, majd az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet diklórmetánnal hígítottam és 10%-os vizes nátrium-karbonát oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton

szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem és szűrtem.

Termék: 1,13 g szilárd por. Hozam: 69%. Op: 115 - 116 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,52 (s, 1H); 8,35 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,30 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,21 (dd, *J* = 6,8 és 0,9 Hz, 1H); 8,01 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,96 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,81 (dd, *J* = 8,1 és 7,8 Hz, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,16 (dd, *J* = 7,5 és 6,8 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 384,1 $(M+H)^+$; 382,1 $(M-H)^-$; számított: 383,0; Rt: 4,31 perc.

N-(3-Brómimidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3,5-bisz(trifluormetil)benzamid (**14**)

8 vegyület (900 mg, 2,41 mmol) diklórmetános (30 ml) oldatához *N*-brómszukcinimidet (429 mg, 2,41 mmol) adtam, majd az elegyet 30 percen át szobahőmérsékleten kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet diklórmetánnal hígítottam és 10%-os vizes nátrium-karbonát oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem és szűrtem.

Termék: 921 mg szilárd por. Hozam: 85%. Op: 155 - 156 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,97 (s, 1H); 8,63 (dm, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 8,39 (tm, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,23 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 7,97 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,17 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 452,1 $(M+H)^+$; 450,0 $(M-H)^-$; számított: 451,0; Rt: 4,83 perc.

N-[3-(3-Aminofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]benzamid (**15**)

9 vegyület (2,70 g, 8,54 mmol) és 1,4-dioxán (100 ml) elegyét 10 percen át kevertettem szobahőmérsékleten argon áram alatt, majd tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium(0) (493 mg, 0,43 mmol) hozzáadása után további 30 percen át kevertettem argon áram alatt. (3-aminofenil)boronsav (1,75 g, 12,81 mmol) és nátrium-karbonát (3,62 g, 34,16 mmol) vizes oldatának (24 ml) hozzáadása után a reakcióelegyet 1,5 órán át kevertettem 140 °C-on mikrohullámú reaktorban. A reakcióelegyet Celiten szűrtem, etil-acetáttal mostam, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és 10%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson

bepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam (eluens: kloroform).

Termék: 1,80 g szilárd por. Hozam: 64%. Op: 147 - 148 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,89 (br s, 1H); 8,32 (dd, *J* = 6,9 és 0,7 Hz, 1H); 8,04 (dm, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,98 (dd, *J* = 7,5 és 0,7 Hz, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,66 (tt, *J* = 7,2 és 1,5 Hz, 1H); 7,59 (ddm, *J* = 7,2 és 7,2 Hz, 2H); 7,20 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,01 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H); 6,86 (dd, *J* = 2,0 és 1,7 Hz, 1H); 6,78 (ddd, *J* = 7,5, 1,7 és 1,0 Hz, 1H); 6,65 (ddd, *J* = 8,1, 2,0 és 1,0 Hz, 1H); 5,30 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 329,2 $(M+H)^+$; 327,2 $(M-H)^-$; számított: 328,1; Rt: 2,23 perc.

N-[3-(3-Aminofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]-3,5-diklórbenzamid (**16**)

10 vegyület (770 mg, 2,00 mmol) és 1,4-dioxán (50 ml) elegyét 10 percen át kevertettem szobahőmérsékleten argon áram alatt, majd tetrakisz(trifenilfoszfin)-palládium(0) (116 mg, 0,10 mmol) hozzáadása után további 30 percen át kevertettem argon áram alatt. (3-aminofenil)boronsav (446 mg, 2,40 mmol) és nátrium-karbonát (848 mg, 8,00 mmol) vizes oldatának (12 ml) hozzáadása után a reakcióelegyet 1,5 órán át kevertettem 140 °C-on mikrohullámú reaktorban. A reakcióelegyet Celiten szűrtem és etil-acetáttal mostam. A szerves fázist 10%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, majd telített nátrium-klorid oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

Termék: 546 mg szilárd por. Hozam: 69%. Op: 198 - 200 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,43 (br s, 1H); 8,36 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H); 7,91 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,87 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,20 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,01 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H); 6,85 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 6,78 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,65 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 5,30 (s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 397,1 $(M+H)^+$; 395,1 $(M-H)^-$; számított: 396,1; Rt: 3,20 perc.

N-[3-(3-Aminofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]-4-fluor-3-klórbenzamid (**17**)

11 vegyület (3,00 g, 8,14 mmol) és 1,4-dioxán (150 ml) elegyét 10 percen át kevertettem szobahőmérsékleten argon áram alatt, majd tetrakisz(trifenilfoszfin)-

palládium(0) (470 mg, 0,41 mmol) hozzáadása után további 30 percen át kevertettem argon áram alatt. (3-aminofenil)boronsav (1,67 g, 12,21 mmol) és nátrium-karbonát (3,45 g, 32,56 mmol) vizes oldatának (36 ml) hozzáadása után a reakcióelegyet 2 órán át kevertettem 140 °C-on mikrohullámú reaktorban. A reakcióelegyet Celiten szűrtem és etil-acetáttal mostam, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A bepárlási maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 98 : 2).

Termék: 1,10 g szilárd por. Hozam: 35%. Op: 190 - 191 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,26 (s, 1H); 8,34 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,26 (dd, *J* = 7,1 és 2,2 Hz, 1H); 8,06 (ddd, *J* = 8,7, 4,6 és 2,2 Hz, 1H); 7,89 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,62 (dd, *J* = 9,1 és 8,7 Hz, 1H); 7,20 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,00 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H); 6,85 (dd, *J* = 1,5 és 1,2 Hz, 1H); 6,78 (ddd, *J* = 7,5, 1,2 és 0,9 Hz, 1H); 6,65 (ddd, *J* = 8,0, 1,5 és 0,9 Hz, 1H); 5,30 (s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 381,1 $(M+H)^+$; 379,1 $(M-H)^-$; számított: 380,1; Rt: 2,86 perc.

N-[3-(3-Aminofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]-4-fluor-3,5-diklórbenzamid (**18**)

12 vegyület (3,53 g, 8,76 mmol) és 1,4-dioxán (200 ml) elegyét 10 percen át kevertettem szobahőmérsékleten argon áram alatt, majd tetrakisz(trifenilfoszfin)-palládium(0) (506 mg, 0,44 mmol) hozzáadása után további 30 percen át kevertettem argon áram alatt. (3-aminofenil)boronsav (1,80 g, 13,14 mmol) és nátrium-karbonát (3,71 g, 35,03 mmol) vizes oldatának (48 ml) hozzáadása után a reakcióelegyet 2 órán át kevertettem 140 °C-on mikrohullámú reaktorban. A reakcióelegyet Celiten szűrtem és etil-acetáttal mostam, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A bepárlási maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 98 : 2).

Termék: 1,53 g szilárd por. Hozam: 42%. Op: 204 - 207 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,47 (br.s, 1H); 8,36 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 7,86 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,20 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,00 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H); 6,85 (dd, J = 1,5 és 1,2 Hz, 1H); 6,78 (ddd, *J* = 7,5, 1,2 és 0,8 Hz, 1H); 6,65 (ddd, *J* = 8,1, 1,5 és 0,8 Hz, 1H); 5,29 (s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 415,1 $(M+H)^+$; 413,1 $(M-H)^-$; számított: 414,1; Rt: 3,38 perc.

N-[3-(3-Aminofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]-3-(trifluormetil)benzamid (**19**)

13 vegyület (1,00 g, 2,60 mmol) és 1,4-dioxán (50 ml) elegyét 10 percen át kevertettem szobahőmérsékleten argon áram alatt, majd tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium(0) (150 mg, 0,13 mmol) hozzáadása után további 30 percen át kevertettem argon áram alatt. (3-aminofenil)boronsav (535 mg, 3,91 mmol) és nátrium-karbonát (1,10 g, 10,41 mmol) vizes oldatának (12 ml) hozzáadása után a reakcióelegyet 2 órán át kevertettem 140 °C-on mikrohullámú reaktorban. A reakcióelegyet Celiten szűrtem és etil-acetáttal mostam, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A bepárlási maradékot metanollal eldörzsöltem, szűrtem, majd diizopropil-éterrel mostam.

Termék: 383 mg szilárd por. Hozam: 37%. Op: 112 - 113 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,42 (s, 1H); 8,37 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,35 (dd, *J* = 7,0 és 0,9 Hz, 1H); 8,33 (dm, *J* = 7,9 Hz, 1H); 8,02 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,92 (dd, *J* = 7,4 és 0,9 Hz, 1H); 7,83 (dd, *J* = 7,9 és 7,6 Hz, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,20 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,02 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H); 6,86 (dd, *J* = 1,5 és 1,2 Hz, 1H); 6,79 (ddd, *J* = 7,5, 1,2 és 0,8 Hz, 1H); 6,65 (ddd, *J* = 8,1, 1,5 és 0,8 Hz, 1H); 5,30 (s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 397,2 $(M+H)^+$; 395,3 $(M-H)^-$; számított: 396,1; Rt: 3,00 perc.

N-[3-(3-Aminofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]-3,5-bisz(trifluormetil)benzamid (**20**)

14 vegyület (900 mg, 1,99 mmol) és 1,4-dioxán (50 ml) elegyét 10 percen át kevertettem szobahőmérsékleten argon áram alatt, majd tetrakisz(trifenilfoszfin)-palládium(0) (115 mg, 0,10 mmol) hozzáadása után további 30 percen át kevertettem argon áram alatt. (3-aminofenil)boronsav (327 mg, 2,39 mmol) és nátrium-karbonát (844 mg, 7,96 mmol) vizes oldatának (12 ml) hozzáadása után a reakcióelegyet 1,5 órán át kevertettem 140 °C-on mikrohullámú reaktorban. A reakcióelegyet Celiten szűrtem és etil-acetáttal mostam. A szerves fázist 10%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, majd telített nátrium-klorid oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam.

Termék: 247 mg szilárd por. Hozam: 27%. Op: 195 - 197 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,89 (s, 1H); 8,65 (dm, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 8,40 (t, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,38 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 7,91 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,20 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,03 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H); 6,86 (dd,

J = 1,5 és 1,2 Hz, 1H); 6,79 (ddd, *J* = 7,5, 1,2 és 0,8 Hz, 1H); 6,66 (ddd, *J* = 8,1, 1,5 és 0,8 Hz, 1H); 5,30 (s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 465,2 $(M+H)^+$; 463,1 $(M-H)^-$; számított: 464,1; Rt: 3,62 perc.

Általános eljárás a **21-36** vegyületek előállítására

15 vegyület (100 mg, 0,31 mmol), piridin (2 ml), EDCI (64 mg, 0,34 mmol) és a megfelelő benzoesav származék (0,32 mmol) elegyét 2 órán át 70 °C-on kevertettem.

A módszer: A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

B módszer: A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}benzamid (**21**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 84 mg szilárd por. Hozam: 64%. Op: 175 - 176 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,43 (br s, 1H); 9,93 (br s, 1H); 8,43 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* = 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,96-8,08 (ovl m, 5H); 7,92 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,50-7,72 (ovl m, 7H); 7,43 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,07 (dm, *J* = 6,9 és 7,2 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 433,3 $(M+H)^+$; 431,2 $(M-H)^-$; számított: 432,2; Rt: 3,28 perc.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-3,5-difluorbenzamid (**22**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 98 mg szilárd por. Hozam: 69%. Op: 209 - 211 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,53 (br s, 1H); 9,93 (br s, 1H); 8,42 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 8,09 (dd, *J* = 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,00 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,89 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,72 (m, 2H); 7,66 (tt, *J* = 7,0 és 1,5

Hz, 1H); 7,61 (ddm, *J* = 7,5 és 7,0 Hz, 2H); 7,58 (dd, *J* = 7,9 és 7,8 Hz, 1H); 7,55 (tt, *J* = 10,2 és 2,5 Hz, 1H); 7,47 (dm, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,08 (dd, *J* = 7,4 és 7,0 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 469,2 $(M+H)^+$; 467,2 $(M-H)^-$; számított: 468,1; Rt: 3,68 perc.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-2,3-diklórbenzamid (**23**)
A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.
Termék: 122 mg szilárd por. Hozam: 80%. Op: 202 - 203 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,77 (br s, 1H); 9,93 (br s, 1H); 8,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H); 7,97-8,09 (ovl m, 4H); 7,75-7,85 (ovl m, 3H); 7,66 (tt, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 1H); 7,61 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,59 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,57 (dd, *J* = 7,6 és 7,5 Hz, 1H); 7,51 (dd, *J* = 7,8 és 7,8 Hz, 1H); 7,46 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,06 (dd, *J* = 7,4 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 501,1 $(M+H)^+$; 499,1 $(M-H)^-$; számított: 500,1; Rt: 3,72 perc.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-4-fluor-3-klórbenzamid (**24**)
A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.
Termék: 114 mg szilárd por. Hozam: 77%. Op: 176 - 177 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,51 (br s, 1H); 9,93 (br s, 1H); 8,42 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H); 8,24 (dd, *J* = 7,2 és 2,1 Hz, 1H); 8,09 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 8,02 (ddd, *J* ~ 7,8, 5,5 és 2,1 Hz, 1H); 7,89 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,67 (tt, *J* ~ 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,3 és 7,8 Hz, 1H); 7,61 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,57 (dd, *J* = 8,1 és 7,8 Hz, 1H); 7,45 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,3 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 485,2 $(M+H)^+$; 483,1 $(M-H)^-$; számított: 484,1; Rt: 3,85 perc.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-4-fluor-3,5-diklórbenzamid (**25**)
A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.
Termék: 107 mg szilárd por. Hozam: 68%. Op: 235 - 236 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,58 (br s, 1H); 9,94 (br s, 1H); 8,41 (dd, *J* = 7,0 és 1,0 Hz, 1H); 8,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 8,07 (dd, *J* = 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* = 7,5 Hz, 2H); 8,03 (dd, *J* = 7,0 és 1,0 Hz, 1H); 7,88 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,82 (s,

1H); 7,66 (tt, *J* = 7,2 és 1,5 Hz, 1H); 7,61 (ddm, *J* = 7,5 és 7,2 Hz, 2H); 7,58 (dd, *J* = 8,1 és 7,8 Hz, 1H); 7,47 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,07 (t, *J* = 7,4 és 7,0 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 519,1 $(M+H)^+$; 517,1 $(M-H)^-$; számított: 518,1; Rt: 4,31 perc.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-3-klór-4-metilbenzamid (**26**)
A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.
Termék: 77 mg szilárd por. Hozam: 52%. Op: 177 - 178 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,45 (br s, 1H); 9,94 (br s, 1H); 8,42 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H); 8,10 (dd, *J* = 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,06 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,91 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,89 (dd, *J* = 8,0 és 1,0 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,66 (tt, *J* ~ 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,61 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,56 (dd, *J* = 7,5 és 7,5 Hz, 1H); 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,44 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,4 és 6,9 Hz, 1H); 2,42 (s, 3H).
LCMS (ESI) *m/z* 481,2 $(M+H)^+$; 479,2 $(M-H)^-$; számított: 480,1; Rt: 3,97 perc.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-4-brómbenzamid (**27**)
A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.
Termék: 111 mg szilárd por. Hozam: 71%. Op: 216 - 217 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,49 (br s, 1H); 9,93 (br s, 1H); 8,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,10 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,03 (d, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,95 (dm, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,89 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,77 (dm, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,66 (tt, *J* ~ 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,60 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,57 (dd, *J* = 8,0 és 7,6 Hz, 1H); 7,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,2 és 6,8 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 511,1 $(M+H)^+$; 509,1 $(M-H)^-$; számított: 510,1; Rt: 3,76 perc.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-3-(trifluormetil)benzamid (**28**)
A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.
Termék: 86 mg szilárd por. Hozam: 57%. Op: 84 - 104 °C bomlik.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,65 (br s, 1H); 9,94 (br s, 1H); 8,43 (dd, *J* = 6,9 és 1,0 Hz, 1H); 8,32 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,31 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 8,11 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,03 (dd, *J* ~ 7,2 és 1,0 Hz, 1H); 8,00 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,90 (ddd, *J* = 8,5, 1,5 és 1,0 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,82 (dd, *J* ~

8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,66 (tt, *J* ~ 7,2 és 2,0 Hz, 1H); 7,60 (ddm, *J* ~ 8,0 és 7,2 Hz, 2H); 7,59 (dd, *J* = 8,0 és 7,6 Hz, 1H); 7,47 (ddd, *J* = 7,6, 1,5 és 1,0 Hz, 1H); 7,08 (dd, *J* = 7,2 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 501,2 $(M+H)^+$; 499,2 $(M-H)^-$; számított: 500,1; Rt: 3,94 perc.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-4-(trifluormetil)benzamid (**29**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 129 mg szilárd por. Hozam: 84%. Op: 216 - 218 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,65 (br s, 1H); 9,94 (br s, 1H); 8,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,19 (dm, *J* = 8,1 Hz, 2H); 8,12 (dd, *J* = 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J*~ 8,0 Hz, 2H); 8,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,94 (dm, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,91 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,66 (tt, *J* = 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,60 (ddm, *J* ~ 8,0 és 7,5 Hz, 2H); 7,59 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,46 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,08 (dd, *J* = 7,5 és 6,8 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 501,2 $(M+H)^+$; 499,2 $(M-H)^-$; számított: 500,1; Rt: 3,91 perc.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-4-fluor-3-(trifluormetil)benzamid (**30**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 106 mg szilárd por. Hozam: 67%. Op: 188 - 189 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,64 (br s, 1H); 9,94 (br s, 1H); 8,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,35-8,42 (ovl, m, 2H); 8,09 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,88 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,73 (dd, *J* = 10,5 és 9,6 Hz, 1H); 7,66 (tt, *J* ~ 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,61 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,59 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,47 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,2 és 6,8 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 519,2 $(M+H)^+$; 517,2 $(M-H)^-$; számított: 518,1; Rt: 4,03 perc.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-4-klór-3-(trifluormetil)benzamid (**31**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 119 mg szilárd por. Hozam: 73%. Op: 231 - 232 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,69 (br s, 1H); 9,94 (br s, 1H); 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 8,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,5 és 2,0 Hz, 1H); 8,09 (dd, *J* = 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 2H); 8,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,88 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,66 (tt, *J* = 7,2 és 1,5 Hz, 1H); 7,61 (ddm, *J* = 8,0 és 7,2 Hz, 2H); 7,59 (dd, *J* = 8,1 és 8,1 Hz, 1H); 7,47 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,08 (d, *J* = 7,2 és 7,2 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 535,1 $(M+H)^+$; 533,1 $(M-H)^-$; számított: 534,1; Rt: 4,24 perc.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-3-(trifluormetoxi)benzamid (**32**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 95 mg szilárd por. Hozam: 60%. Op: 180 - 182 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,55 (br s, 1H); 9,93 (br s, 1H); 8,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,11 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,06 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,95 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,89 (dm, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,71 (dd, *J* = 8,0 és 8,0 Hz, 1H); 7,65 (tt, *J* ~ 7,5 és 1,5 Hz); 7,64 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,61 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,58 (dd, *J* = 8,2 és 7,5 Hz, 1H); 7,46 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,2 és 6,8 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 517,2 $(M+H)^+$; 515,2 $(M-H)^-$; számított: 516,1; Rt: 4,03 perc.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-4-(trifluormetoxi)benzamid (**33**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 105 mg szilárd por. Hozam: 66%. Op: 189 - 190 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,53 (br s, 1H); 9,94 (br s, 1H); 8,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,12 (dm, *J* ~ 9,0 Hz, 2H); 8,10 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,89 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,66 (tt, *J* ~ 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,61 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,57 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,56 (dm, *J* ~ 9,0 Hz, 2H); 7,45 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,2 és 6,8 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 517,2 $(M+H)^+$; 515,2 $(M-H)^-$; számított: 516,1; Rt: 3,99 perc.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-2,5-dimetilbenzamid (**34**)

A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 111 mg szilárd por. Hozam: 79%. Op: 232 - 234 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,44 (br s, 1H); 9,93 (br s, 1H); 8,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,06 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,04 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,02 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,87 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,66 (tt, *J* ~ 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,60 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,54 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,41 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,32 (br, s, 1H); 7,17-7,25 (ovl m, 2H); 7,06 (dd, *J* = 7,2 és 6,8 Hz, 1H); 2,36 (s, 3H); 2,34 (s, 3H).

LCMS (ESI) m/z 461,3 $(M+H)^+$; 459,3 $(M-H)^-$; számított: 460,2; Rt: 3,69 perc.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-3,5-dimetilbenzamid (**35**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 87 mg szilárd por. Hozam: 62%. Op: 207 - 208 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,34 (br s, 1H); 9,93 (br s, 1H); 8,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,11 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,91 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,66 (tt, *J* ~ 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,60 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,60 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 7,55 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,42 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,24 (t, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,2 és 6,8 Hz, 1H); 2,37 (s, 6H).

LCMS (ESI) *m/z* 461,3 $(M+H)^+$; 459,3 $(M-H)^-$; számított: 460,2; Rt: 3,84 perc.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-3,4-dimetoxibenzamid (**36**)

A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 115 mg szilárd por. Hozam: 77%. Op: 207 - 208 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,25 (br s, 1H); 9,93 (br s, 1H); 8,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,87 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,67 (dd, *J* ~ 8,0 és 2,0 Hz, 1H); 7,65 (tt, *J* ~ 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,61 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,57 (d, *J* ~ 7,0 Hz, 1H); 7,56 (dd, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 1H); 7,42 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,11 (d, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,2 és 6,8 Hz, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,85 (s, 3H).

LCMS (ESI) *m/z* 493,3 $(M+H)^+$; 491,3 $(M-H)^-$; számított: 492,2; Rt: 3,16 perc.

4-Klór-*N*-(3-{8-[(3,5-diklórbenzoil)amino]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il}fenil)-3-(trifluormetil)benzamid (**37**)

16 vegyület (100 mg, 0,25 mmol), piridin (2 ml), EDCI (53 mg, 0,28 mmol) és 4-klór-3-(trifluormetil)benzoesav (62 mg, 0,28 mmol) elegyét 2 órán át 70 °C-on kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

Termék: 101 mg szilárd por. Hozam: 66%. Op: 241 - 243 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,69 (s, 1H); 10,48 (s, 1H); 8,45 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,42 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,1 és 1,3 Hz, 1H); 8,09 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,04 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H); 7,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,92 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,91 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,88 (dm, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,59 (dd, *J* = 8,3 és 7,7 Hz, 1H); 7,47 (dm, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,52 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 603,0 $(M+H)^+$; 601,1 $(M-H)^-$; számított: 602,0; Rt: 5,11 perc.

Általános eljárás a **38-42** vegyületek előállítására

17 vegyület (100 mg, 0,26 mmol), piridin (2 ml), EDCI (55 mg, 0,29 mmol) és a megfelelő benzoesav származék (0,29 mmol) elegyét 1,5 órán át 70 °C-on kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

N-{3-[3-(Benzoilamino)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il}-4-fluor-3-klórbenzamid (**38**)

Termék: 73 mg szilárd por. Hozam: 57%. Op: 245 - 248 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,42 (s, 1H); 10,30 (s, 1H); 8,45 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,27 (dd, *J* = 7,0 és 2,2 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 8,5, 4,8 és 2,2 Hz, 1H); 8,00 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 7,94 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz,

1H); 7,91 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,62 (dd, *J* = 9,1 és 8,5 Hz, 1H); 7,61 (tm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,57 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,56 (dd, *J* = 7,8 és 7,5 Hz, 1H); 7,43 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 485,1 $(M+H)^+$; 483,1 $(M-H)^-$; számított: 484,1; Rt: 3,81 perc.

4-Fluor-*N*-(3-{8-[(4-fluor-3-klórbenzoil)amino]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il}fenil)-3-klórbenzamid (**39**)
Termék: 98 mg szilárd por. Hozam: 70%. Op: 214 - 215 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,51 (s, 1H); 10,29 (s, 1H); 8,44 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,27 (dd, *J* = 7,2 és 2,1 Hz, 1H); 8,23 (dd, *J* = 7,2 és 2,1 Hz, 1H); 8,09 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,06 (ddd, *J* = 8,5, 4,7 és 2,1 Hz, 1H); 8,03 (ddd, *J* = 8,3, 4,7 és 2,1 Hz, 1H); 7,94 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,88 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,62 (dd, *J* = 9,1 és 8,5 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* = 9,0 és 8,3 Hz, 1H); 7,57 (dd, *J* = 8,1 és 7,9 Hz, 1H); 7,45 (dm, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 537,1 $(M+H)^+$; 535,1 $(M-H)^-$; számított: 536,1; Rt: 4,35 perc.

4-Fluor-3-klór-*N*-[3-(3-{[3-(trifluormetil)benzoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]benzamid (**40**)
Termék: 83 mg szilárd por. Hozam: 57%. Op: 166 - 168 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,64 (s, 1H); 10,30 (s, 1H); 8,45 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,33 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,31 (dm, *J* = 7,3 Hz, 1H); 8,27 (dd, *J* = 7,2 és 2,1 Hz, 1H); 8,11 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 8,5, 4,7 és 2,1 Hz, 1H); 7,99 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,94 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,90 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,82 (dd, *J* = 7,8 és 7,3 Hz, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,1 és 8,5 Hz, 1H); 7,59 (dd, *J* = 8,1 és 7,9 Hz, 1H); 7,47 (dm, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 553,2 $(M+H)^+$; 551,2 $(M-H)^-$; számított: 552,1; Rt: 4,42 perc.

4-Fluor-3-klór-*N*-[3-(3-{[4-(trifluormetil)benzoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]benzamid (**41**)
Termék: 99 mg szilárd por. Hozam: 68%. Op: 245 - 246 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,64 (s, 1H); 10,30 (s, 1H); 8,45 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,27 (dd, *J* = 7,2 és 2,1 Hz, 1H); 8,19 (dm, *J* = 8,0 Hz, 2H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 8,5, 4,7 és 2,1 Hz, 1H); 7,94 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,94 (dm, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,91 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,1 és 8,5 Hz, 1H); 7,58 (dd, *J* = 8,1 és 7,8 Hz, 1H); 7,46 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 553,2 $(M+H)^+$; 551,2 $(M-H)^-$; számított: 552,1; Rt: 4,38 perc.

4-Fluor-3-klór-*N*-[3-(3-{[4-klór-3-(trifluormetil)benzoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]benzamid (**42**)
Termék: 72 mg szilárd por. Hozam: 47%. Op: 107 - 116 °C bomlik.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,69 (s, 1H); 10,31 (s, 1H); 8,44 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,42 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,0 és 1,5 Hz, 1H); 8,27 (dd, *J* = 7,2 és 2,1 Hz, 1H); 8,09 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,06 (ddd, *J* = 8,5, 4,7 és 2,1 Hz, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,94 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,88 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,1 és 8,5 Hz, 1H); 7,59 (dd, *J* = 8,1 és 7,8 Hz, 1H); 7,47 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 587,1 $(M+H)^+$; 585,2 $(M-H)^-$; számított: 586,1; Rt: 4,72 perc.

Általános eljárás a **43-47** vegyületek előállítására
18 vegyület (100 mg, 0,24 mmol), piridin (2 ml), EDCI (51 mg, 0,27 mmol) és a megfelelő benzoesav származék (0,27 mmol) elegyét 3 órán át 70 °C-on kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

N-{3-[3-(Benzoilamino)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il}-4-fluor-3,5-diklórbenzamid (**43**)
Termék: 77 mg szilárd por. Hozam: 62%. Op: 226 - 227 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,51 (br s, 1H); 10,42 (s, 1H); 8,46 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 8,13 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,91 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,91 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,61 (tm, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 7,56 (dd, *J* = 8,1 és 7,7 Hz, 1H); 7,55 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 519,2 $(M+H)^+$; 517,2 $(M-H)^-$; számított: 518,1; Rt: 4,32 perc.

4-Fluor-*N*-(3-{8-[(4-fluor-3,5-diklórbenzoil)amino]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il}fenil)-3,5-diklórbenzamid (**44**)
Termék: 95 mg szilárd por. Hozam: 65%. Op: 259 - 260 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,57 (s, 1H); 10,50 (br s, 1H); 8,45 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 8,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 8,07 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,91 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,87 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,58 (dd, *J* = 8,1 és 7,8 Hz, 1H); 7,46 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,06 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 605,1 $(M+H)^+$; 603,1 $(M-H)^-$; számított: 604,0; Rt: 5,36 perc.

4-Fluor-3,5-diklór-*N*-[3-(3-{[3-(trifluormetil)benzoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]benzamid (**45**)
Termék: 82 mg szilárd por. Hozam: 58%. Op: 203 - 204 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,64 (s, 1H); 10,51 (br s, 1H); 8,46 (d, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,32 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,29 (dm, *J* = 7,3 Hz, 1H); 8,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H); 8,11 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,99 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,91 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,90 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,82 (dd, *J* = 7,8 és 7,3 Hz, 1H); 7,58 (dd, *J* = 8,1 és 7,7 Hz, 1H); 7,46 (dm, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 587,2 $(M+H)^+$; 585,2 $(M-H)^-$; számított: 586,1; Rt: 4,92 perc.

4-Fluor-3,5-diklór-*N*-[3-(3-{[4-(trifluormetil)benzoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]benzamid (**46**)
Termék: 71 mg szilárd por. Hozam: 50%. Op: 260 - 261 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,64 (s, 1H); 10,51 (br s, 1H); 8,46 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H); 8,19 (dm, *J* = 7,8 Hz, 2H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,94 (dm, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,91 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,91 (dm, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,58 (dd, *J* = 7,9 és 7,6 Hz, 1H); 7,46 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 587,1 $(M+H)^+$; 585,2 $(M-H)^-$; számított: 586,1; Rt: 4,87 perc.

4-Fluor-3,5-diklór-*N*-[3-(3-{[4-klór-3-(trifluormetil)benzoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]benzamid (**47**)
Termék: 100 mg szilárd por. Hozam: 67%. Op: 251 - 252 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,69 (s, 1H); 10,50 (br s, 1H); 8,45 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,42 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,3 és 1,9 Hz, 1H); 8,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H); 8,09 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,91 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,88 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,59 (dd, *J* = 8,1 és 7,7 Hz, 1H); 7,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 621,1 $(M+H)^+$; 619,1 $(M-H)^-$; számított: 620,0; Rt: 5,21 perc.

Általános eljárás a **48-51** vegyületek előállítására
19 vegyület (90 mg, 0,23 mmol), piridin (2 ml), EDCI (48 mg, 0,25 mmol) és a megfelelő benzoesav származék (0,25 mmol) elegyét 30 percen át 70 °C-on kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam és, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

N-{3-[3-(Benzoilamino)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il}-3-(trifluormetil)benzamid (**48**)
Termék: 75 mg szilárd por. Hozam: 66%. Op: 230 - 231 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,47 (s, 1H); 10,43 (s, 1H); 8,46 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,38 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,34 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 8,13 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,02 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,99 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 7,97 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,92 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,83 (dd, *J* = 7,8 és 7,6 Hz, 1H); 7,82 (s,

1H); 7,62 (tm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,57 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,56 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,43 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,08 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 501,3 $(M+H)^+$; 499,3 $(M-H)^-$; számított: 500,1; Rt: 3,88 perc.

3-(Trifluormetil)-*N*-[3-(8-{[3-(trifluormetil)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)fenil]benzamid (**49**)
Termék: 89 mg szilárd por. Hozam: 69%. Op: 126 - 128 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,65 (s, 1H); 10,47 (s, 1H); 8,46 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,37 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,34 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 8,33 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,31 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,02 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,99 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,97 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,90 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,84 (dd, *J* = 7,8 és 7,6 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,82 (dd, *J* = 7,8 és 7,6 Hz, 1H); 7,59 (dd, *J* = 8,1 és 7,7 Hz, 1H); 7,47 (dm, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,08 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 569,3 $(M+H)^+$; 567,3 $(M-H)^-$; számított: 568,1; Rt: 4,47 perc.

3-(Trifluormetil)-*N*-[3-(3-{[4-(trifluormetil)benzoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]benzamid (**50**)
Termék: 90 mg szilárd por. Hozam: 70%. Op: 224 - 225 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,65 (s, 1H); 10,47 (s, 1H); 8,46 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,37 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,34 (dm, *J* = 7,9 Hz, 1H); 8,19 (dm, *J* = 8,1 Hz, 2H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,02 (dm, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,97 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,94 (dm, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,91 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,84 (dd, *J* = 7,9 és 7,7 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,58 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,47 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,08 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 569,2 $(M+H)^+$; 567,2 $(M-H)^-$; számított: 568,1; Rt: 4,42 perc.

4-Klór-3-(trifluormetil)-*N*-[3-(8-{[3-(trifluormetil)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)fenil]benzamid (**51**)
Termék: 55 mg szilárd por. Hozam: 40%. Op: 184 - 185 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,69 (s, 1H); 10,46 (s, 1H); 8,46 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); 8,37 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,33 (dm, *J* = 7,8

Hz, 1H); 8,31 (dd, *J* = 8,2 és 1,6 Hz, 1H); 8,10 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,02 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,97 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,88 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,84 (dd, *J* = 7,8 és 7,6 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,59 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,48 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,08 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 603,3 $(M+H)^+$; 601,3 $(M-H)^-$; számított: 602,1; Rt: 4,73 perc.

Általános eljárás a **52-58** vegyületek előállítására
15 vegyület (100 mg, 0,31 mmol), vízmentes piridin (2 ml) és a megfelelő aril-izocianát származék (0,34 mmol) elegyét 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettem.
A módszer: A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.
B módszer: A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

N-[3-(3-{[(3-Klórfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]benzamid (**52**)
A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.
Termék: 132 mg szilárd por. Hozam: 90%. Op: 209 - 211 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,93 (br s, 1H); 8,96 (br s, 1H); 8,95 (br s, 1H); 8,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,82 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,72 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,66 (tt, *J* ~ 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,60 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,45-7,54 (ovl m, 2H); 7,27-7,34 (ovl m, 3H); 7,06 (dd, *J* = 7,2 és 6,8 Hz, 1H); 7,03 (m, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 482,1 $(M+H)^+$; 480,2 $(M-H)^-$; számított: 481,1; Rt: 3,71 perc.

N-[3-(3-{[(2,3-Diklórfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]benzamid (**53**)
A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 91 mg szilárd por. Hozam: 83%. Op: 161 - 163 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,93 (br s, 1H); 9,69 (br s, 1H); 8,54 (br s, 1H); 8,40 (dd, *J* = 6,9 és 1,0 Hz, 1H); 8,17 (dd, *J* = 7,5 és 2,1 Hz, 1H); 8,04 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,02 (dd, *J* = 7,2 és 1,0 Hz, 1H); 7,82 (dd, *J* = 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,66 (tt, *J* = 7,2 és 2,2 Hz, 1H); 7,60 (ddm, *J* = 7,5 és 7,2 Hz, 2H); 7,47-7,56 (ovl m, 2H); 7,27-7,39 (ovl m, 3H); 7,05 (dd, *J* = 7,2 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 516,1 $(M+H)^+$; 514,1 $(M-H)^-$; számított: 515,1; Rt: 4,02 perc.

N-[3-(3-{[(3,4-Diklórfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]benzamid (**54**)

A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 129 mg szilárd por. Hozam: 82%. Op: 198 - 199 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,93 (br s, 1H); 9,08 (br s, 1H); 9,01 (br s, 1H); 8,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H); 8,04 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 7,81 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,66 (tt, *J* ~ 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,61 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,45-7,53 (ovl m, 2H); 7,36 (dd, *J* = 8,7 és 2,4 Hz, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,05 (dd, *J* = 7,2 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 516,1 $(M+H)^+$; 514,2 $(M-H)^-$; számított: 515,1; Rt: 4,04 perc.

N-{3-[3-({[3-(Trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il}benzamid (**55**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 105 mg szilárd por. Hozam: 67%. Op: 117 - 124 °C bomlik.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,93 (br s, 1H); 9,13 (br s, 1H); 9,00 (br s, 1H); 8,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 8,01 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,82 (dd, *J* = 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,56-7,71 (ovl m, 4H); 7,45-7,56 (ovl m, 3H); 7,32 (ovl m, 2H); 7,05 (dd, *J* = 7,2 és 6,8 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 516,2 $(M+H)^+$; 514,2 $(M-H)^-$; számított: 515,2; Rt: 3,87 perc.

N-{3-[3-({[4-(Trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il}benzamid (**56**)

A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 96 mg szilárd por. Hozam: 87%. Op: 234 - 235 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,93 (br s, 1H); 9,19 (br s, 1H); 9,01 (br s, 1H); 8,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,02 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,83 (dd, *J* = 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,56-7,73 (ovl m, 7H); 7,46-7,56 (ovl m, 2H); 7,32 (dm, *J* = 6,3 Hz, 1H); 7,05 (dd, *J* = 7,3 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 516,2 $(M+H)^+$; 514,2 $(M-H)^-$; számított: 515,2; Rt: 3,95 perc.

N-{3-[3-({[3,5-Bisz(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il}benzamid (**57**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 96 mg szilárd por. Hozam: 77%. Op: 237 - 238 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,94 (br s, 1H); 9,50 (br s, 1H); 9,21 (br s, 1H); 8,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,16 (m, 2H); 8,05 (dm, *J* = 7,8 Hz, 2H); 8,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,82 (dd, *J* = 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,70 (s, 1H); 7,66 (m, 1H); 7,65 (tt, *J* ~ 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,61 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,57 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,51 (dd, *J* = 8,1 és 7,4 Hz, 1H); 7,34 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,05 (dd, *J* = 7,2 és 6,8 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 584,2 $(M+H)^+$; 582,2 $(M-H)^-$; számított: 583,1; Rt: 4,43 perc.

N-{3-[3-({[4-Klór-3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il}benzamid (**58**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 66 mg szilárd por. Hozam: 56%. Op: 219 - 220 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,93 (br s, 1H); 9,25 (br s, 1H); 9,05 (br s, 1H); 8,38 (dd, *J* = 6,9 és 1,0 Hz, 1H); 8,10 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 8,04 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,02 (dd, *J* ~ 7,5 és 1,0 Hz, 1H); 7,81 (dd, *J* = 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,57-7,71 (ovl m, 5H); 7,46-7,57 (ovl m, 2H); 7,32 (ddd, *J* = 6,9, 1,5 és 1,0 Hz, 1H); 7,05 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 550,2 $(M+H)^+$; 548,1 $(M-H)^-$; számított: 549,1; Rt: 4,14 perc.

N-[3-(3-{[(4-Izopropilfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]benzamid (**59**)

A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 128 mg szilárd por. Hozam: 86%. Op: 148 - 151 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,92 (s, 1H); 8,82 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,38 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,04 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,02 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,81 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,65 (tm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,60 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,43-7,52 (ovl m, 2H); 7,37 (dm, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,16 (dm, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,05 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H); 2,83 (sp, *J* = 6,9 Hz, 1H); 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

LCMS (ESI) *m/z* 490,3 $(M+H)^+$; 488,3 $(M-H)^-$; számított: 489,2; Rt: 3,94 perc.

N-[3-(3-{[(3,5-Dimetoxifenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]benzamid (**60**)

A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 130 mg szilárd por. Hozam: 84%. Op: 213 - 215 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,92 (s, 1H); 8,82 (s, 1H); 8,74 (s, 1H); 8,38 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* = 7,5 Hz, 2H); 8,02 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,79 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,67 (tm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,61 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,51 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,49 (dd, *J* ~ 7,5 és 6,5 Hz, 1H); 7,29 (dm, *J* ~ 6,5 Hz, 1H); 7,05 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H); 6,69 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H); 6,16 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H); 3,72 (s, 6H).

LCMS (ESI) *m/z* 508,3 $(M+H)^+$; 506,3 $(M-H)^-$; számított: 507,2; Rt: 3,37 perc.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]-3,5-diklórbenzamid (**61**)

16 vegyület (100 mg, 0,25 mmol), vízmentes piridin (2 ml) és 2,4-difluorfenil-izocianát (30 µl, 0,25 mmol) elegyét 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

Termék: 108 mg szilárd por. Hozam: 78%. Op: 222 - 224 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,47 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,42 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 9,1, 9,1 és 6,1 Hz, 1H); 8,04 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H); 7,91 (t, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 7,90 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,82 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5

Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,45-7,52 (ovl m, 2H); 7,25-7,37 (ovl m, 2H); 7,06 (m, 1H); 7,04 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 552,1 $(M+H)^+$; 550,1 $(M-H)^-$; számított: 551,1; Rt: 4,36 perc.

3,5-Diklór-*N*-{3-[3-({[4-klór-3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il}benzamid (**62**)
16 vegyület (100 mg, 0,25 mmol), vízmentes piridin (2 ml) és 4-klór-3-(trifluormetil)fenil-izocianát (56 mg, 0,25 mmol) elegyét 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.
Termék: 101 mg szilárd por. Hozam: 65%. Op: 217 - 219 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,48 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 8,42 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,10 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 8,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H); 7,91 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,90 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,81 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,68 (dd, *J* = 8,7 és 2,1 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,53 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,50 (dd, *J* = 8,0 és 7,0 Hz, 1H); 7,32 (dm, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,05 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 618,1 $(M+H)^+$; 616,1 $(M-H)^-$; számított: 617,0; Rt: 4,99 perc.

Általános eljárás a **63-66** vegyületek előállítására
17 vegyület (100 mg, 0,26 mmol), vízmentes piridin (2 ml) és a megfelelő aril-izocianát származék (0,29 mmol) elegyét egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

4-Fluor-3-klór-*N*-{3-[3-({[3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il}benzamid (**63**)
Termék: 112 mg szilárd por. Hozam: 75%. Op: 222 - 223 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,30 (s, 1H); 9,12 (s, 1H); 8,99 (s, 1H); 8,41 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,27 (dd, *J* = 7,2 és 2,1 Hz, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 8,7, 4,7 és 2,1 Hz, 1H); 8,01 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,92 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,82 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,0 és 8,7 Hz, 1H); 7,61 (dm, *J* ~ 8,5 Hz, 1H); 7,53 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,52 (dd, *J* ~ 8,5 és 8,0 Hz, 1H); 7,50 (dd, *J* ~ 7,5 és 7,0 Hz, 1H); 7,28-7,36 (ovl m, 2H); 7,05 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 568,2 $(M+H)^+$; 566,2 $(M-H)^-$; számított: 567,1; Rt: 4,33 perc.

4-Fluor-3-klór-*N*-{3-[3-({[4-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il}benzamid (**64**)
Termék: 122 mg szilárd por. Hozam: 82%. Op: 220 - 221 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,30 (s, 1H); 9,19 (s, 1H); 9,01 (s, 1H); 8,42 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,27 (dd, *J* = 7,1 és 2,2 Hz, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 8,6, 4,7 és 2,2 Hz, 1H); 7,93 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,84 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,68 (dm, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,64 (dm, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,63 (dd, *J* = 9,1 és 8,6 Hz, 1H); 7,45-7,54 (ovl m, 2H); 7,32 (m, 1H); 7,05 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 568,2 $(M+H)^+$; 566,2 $(M-H)^-$; számított: 567,1; Rt: 4,37 perc.

N-{3-[3-({[3,5-Bisz(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il}-4-fluor-3-klórbenzamid (**65**)
Termék: 77 mg szilárd por. Hozam: 46%. Op: 207 - 209 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,30 (s, 1H); 9,48 (s, 1H); 9,19 (s, 1H); 8,40 (d, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,27 (dd, *J* = 7,1 és 2,1 Hz, 1H); 8,15 (dm, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 8,06 (ddd, *J* = 8,4, 4,7 és 2,1 Hz, 1H); 7,92 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,82 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,65 (tm, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,5 és 8,4 Hz, 1H); 7,56 (dm, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,51 (dd, *J* = 8,4 és 7,1 Hz, 1H); 7,34 (dm, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,05 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 636,1 $(M+H)^+$; 634,2 $(M-H)^-$; számított: 635,1; Rt: 4,87 perc.

4-Fluor-3-klór-*N*-{3-[3-({[4-klór-3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il}benzamid (**66**)
Termék: 98 mg szilárd por. Hozam: 62%. Op: 213 - 215 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,33 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 8,42 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,27 (dd, *J* = 7,0 és 2,1 Hz, 1H); 8,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 8,4, 4,7 és 2,1 Hz, 1H); 7,93 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,82 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,68 (dd, *J* = 8,9 és 2,4 Hz, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,5 és 8,4 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,53 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,51 (dd, *J* = 7,5 és 6,7 Hz, 1H); 7,33 (dm, *J* = 6,7 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 602,1 $(M+H)^+$; 600,2 $(M-H)^-$; számított: 601,1; Rt: 4,60 perc.

Általános eljárás a **67-70** vegyületek szintézisére
18 vegyület (100 mg, 0,24 mmol), vízmentes piridin (2 ml) és a megfelelő aril-izocianát származék (0,27 mmol) elegyét egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

4-Fluor-3,5-diklór-*N*-{3-[3-({[3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo-[1,2-*a*]piridin-8-il}benzamid (**67**)
Termék: 92 mg szilárd por. Hozam: 63%. Op: 180 - 182 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,50 (s, 1H); 9,12 (s, 1H); 8,99 (s, 1H); 8,42 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H); 8,01 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,89 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,82 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,61 (dm, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,56-7,43 (ovl m, 3H); 7,27-7,36 (ovl m, 2H); 7,05 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 602,1 $(M+H)^+$; 600,1 $(M-H)^-$; számított: 601,1; Rt: 4,78 perc.

4-Fluor-3,5-diklór-*N*-{3-[3-({[4-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo-[1,2-*a*]piridin-8-il}benzamid (**68**)
Termék: 108 mg szilárd por. Hozam: 74%. Op: 240 - 242 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,50 (s, 1H); 9,19 (s, 1H); 9,01 (s, 1H); 8,43 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 7,90 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,84 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,68 (dm, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,64 (dm, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,46-7,55 (ovl m, 2H); 7,32 (m, 1H); 7,05 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 602,1 $(M+H)^+$; 600,1 $(M-H)^-$; számított: 601,1; Rt: 4,83 perc.

N-{3-[3-({[3,5-Bisz(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il}-4-fluor-3,5-diklórbenzamid (**69**)

Termék: 112 mg szilárd por. Hozam: 69%. Op: 158 - 160 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,50 (s, 1H); 9,48 (s, 1H); 9,18 (s, 1H); 8,42 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H); 8,15 (dm, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 7,89 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,82 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,65 (tm, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 7,56 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,51 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,34 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,05 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 670,1 $(M+H)^+$; 668,2 $(M-H)^-$; számított: 669,1; Rt: 5,33 perc.

4-Fluor-3,5-diklór-*N*-{3-[3-({[4-klór-3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il}benzamid (**70**)

Termék: 118 mg szilárd por. Hozam: 77%. Op: 249 - 250 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,55 (s, 1H); 9,29 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 8,44 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 8,10 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,91 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,83 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,68 (dd, *J* = 8,8 és 2,1 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,53 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,50 (dd, *J* = 7,5 és 6,8 Hz, 1H); 7,33 (dm, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 636,1 $(M+H)^+$; 634,2 $(M-H)^-$; számított: 635,0; Rt: 5,08 perc.

N-{3-[3-({[4-Klór-3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il}-3,5-bisz(trifluormetil)benzamid (**71**)

20 vegyület (150 mg, 0,32 mmol), vízmentes piridin (3 ml) és 4-klór-3-(trifluormetil)fenil-izocianát (72 mg, 0,32 mmol) elegyét 1 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem és szűrtem.

Termék: 160 mg szilárd por. Hozam: 72%. Op: 226 - 227 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,94 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 8,66 (dm, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 8,44 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,41 (tm, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,10 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,95 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,82 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,68 (dd, *J* = 8,7 és 2,1 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,53 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,50 (dd, *J* ~ 7,5 és 6,9 Hz, 1H); 7,33 (dm, *J* = 6,9 Hz, 1H); 7,07 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 686,1 $(M+H)^+$; 684,1 $(M-H)^-$; számított: 685,1; Rt: 5,09 perc.

N-[3-(4-Aminofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]benzamid (**72**)

9 vegyület (2,00 g, 6,32 mmol) és 1,4-dioxán (100 ml) elegyét 10 percen át kevertettem szobahőmérsékleten argon áram alatt, majd tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium(0) (366 mg, 0,32 mmol) hozzáadása után további 30 percen át kevertettem argon áram alatt. 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)anilin (2,08 g, 9,49 mmol) és nátrium-karbonát (2,68 g, 25,30 mmol) vizes oldatának (24 ml) hozzáadása után a reakcióelegyet 2 órán át kevertettem 140 °C-on mikrohullámú reaktorban. A reakcióelegyet Celiten szűrtem és etil-acetáttal mostam. A szerves fázist 10%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, majd telített nátrium-klorid oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket metanollal eldörzsöltem, szűrtem, majd diizopropil-éterrel mostam.

Termék: 756 mg szilárd por. Hozam: 36%. Op: 120 - 122 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,84 (s, 1H); 8,20 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,03 (dm, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,95 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,65 (tm, J = 6,8 Hz, 1H); 7,59 (ddm, *J* = 7,7 és 6,8 Hz, 2H); 7,56 (s, 1H); 7,30 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,95 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H); 6,73 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,40 (s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 329,2 $(M+H)^+$; 327,1 $(M-H)^-$; számított: 328,1; Rt: 2,20 perc.

N-{4-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}benzamid (**73**)

72 vegyület (100 mg, 0,31 mmol), piridin (2 ml), EDCI (64 mg, 0,34 mmol) és benzoesav (41 mg, 0,34 mmol) elegyét 30 percen át 70 °C-on kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel

mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd etanollal mostam.

Termék: 59 mg szilárd por. Hozam: 45%. Op: 183 - 184 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,44 (s, 1H); 9,91 (s, 1H); 8,37 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,02 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 8,01 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H); 8,00 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 7,78 (s, 1H); 7,69 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,51-7,67 (ovl m, 6H); 7,03 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 433,3 $(M+H)^+$; 431,3 $(M-H)^-$; számított: 432,2; Rt: 3,16 perc.

Általános eljárás a **74-78** vegyületek előállítására

72 vegyület (70 mg, 0,21 mmol), piridin (2 ml), EDCI (45 mg, 0,23 mmol) és a megfelelő benzoesav származék (0,22 mmol) elegyét 2 órán át 70 °C-on kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

N-{4-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-2,3-diklórbenzamid (**74**)

Termék: 60 mg szilárd por. Hozam: 56%. Op: 132 - 134 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,78 (s, 1H); 9,91 (s, 1H); 8,37 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,04 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,01 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,91 (dm, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,79 (dd, *J* = 8,0 és 1,5 Hz, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,70 (dm, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,66 (tm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* = 7,7 és 1,5 Hz, 1H); 7,60 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,52 (dd, *J* = 8,0 és 7,7 Hz, 1H); 7,02 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 501,1 $(M+H)^+$; 499,1 $(M-H)^-$; számított: 500,1; Rt: 3,60 perc.

N-{4-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-4-fluor-3-klórbenzamid (**75**)

Termék: 68 mg szilárd por. Hozam: 66%. Op: 222 - 224 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,53 (s, 1H); 9,91 (s, 1H); 8,38 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,25 (dd, *J* = 6,6 és 2,0 Hz, 1H); 8,04 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,03 (ddd, *J* =

8,6, 4,7 és 2,0 Hz, 1H); 8,01 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,98 (dm, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,79 (s, 1H); 7,71 (dm, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,66 (tm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,62 (dd, *J* = 9,2 és 8,6 Hz, 1H); 7,60 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,03 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 485,2 $(M+H)^+$; 483,2 $(M-H)^-$; számított: 484,1; Rt: 3,72 perc.

N-{4-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-3-(trifluormetil)benzamid (**76**)
Termék: 78 mg szilárd por. Hozam: 73%. Op: 183 - 184 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,65 (s, 1H); 9,91 (s, 1H); 8,38 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,33 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,31 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,02 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 8,00 (dm, *J* = 8,6 Hz, 2H); 8,00 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,82 (dd, *J* = 7,5 és 7,5 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,72 (dm, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,66 (tm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,60 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,03 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 501,2 $(M+H)^+$; 499,2 $(M-H)^-$; számított: 500,1; Rt: 3,79 perc.

N-{4-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-4-(trifluormetil)benzamid (**77**)
Termék: 75 mg szilárd por. Hozam: 70%. Op: 258 - 259 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,66 (s, 1H); 9,92 (s, 1H); 8,38 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,19 (dm, *J* = 8,1 Hz, 2H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,01 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 8,07 (dm, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,95 (dm, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,79 (s, 1H); 7,72 (dm, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,66 (tm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,60 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,03 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 501,2 $(M+H)^+$; 499,2 $(M-H)^-$; számított: 500,1; Rt: 3,80 perc.

N-{4-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]fenil}-4-klór-3-(trifluormetil)benzamid (**78**)
Termék: 79 mg szilárd por. Hozam: 69%. Op: 200 - 202 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,71 (s, 1H); 9,92 (s, 1H); 8,43 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 8,38 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,31 (dd, *J* = 8,7 és 1,7 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,02 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,98 (dm, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,72 (dm, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,66 (tm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,60 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,03 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 535,2 $(M+H)^+$; 533,2 $(M-H)^-$; számított: 534,1; Rt: 4,01 perc.

N-[3-(4-{[(2,3-Diklórfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]benzamid (**79**)

72 vegyület (70 mg, 0,21 mmol), vízmentes piridin (2 ml) és 2,3-diklórfenil-izocianát (28 µl, 0,21 mmol) elegyét 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

Termék: 64 mg szilárd por. Hozam: 58%. Op: 244 - 246 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,90 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,34 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,20 (dd, *J* = 7,7 és 1,8 Hz, 1H); 8,04 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,00 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,67 (dm, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,66 (tm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,63 (dm, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,60 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,34 (dd, *J* = 8,1 és 7,7 Hz, 1H); 7,31 (dd, *J* = 8,1 és 1,8 Hz, 1H); 7,01 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 516,1 $(M+H)^+$; 514,1 $(M-H)^-$; számított: 515,1; Rt: 3,88 perc.

N-{3-[4-({[4-Klór-3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il}benzamid (**80**)

72 vegyület (70 mg, 0,21 mmol), vízmentes piridin (2 ml) és 4-klór-3-(trifluormetil)fenil-izocianát (47 mg, 0,21 mmol) elegyét 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

Termék: 47 mg szilárd por. Hozam: 40%. Op: 212 - 214 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,90 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 9,10 (s, 1H); 8,32 (dd, *J* = 6,9 és 0,9 Hz, 1H); 8,13 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 8,04 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,00 (dd, *J* = 7,5 és 0,9 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,68 (dd, *J* = 9,0 és 1,8 Hz, 1H); 7,67 (dm, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,66 (tm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,62 (dm, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,60 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,01 (dd, *J* = 7,5 és 6,9 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 550,2 $(M+H)^+$; 548,2 $(M-H)^-$; számított: 549,1; Rt: 4,03 perc.

8-Klórimidazo[1,2-*a*]pirazin (**82**)

2-Bróm-1,1-dietoxietán (29 ml, 192,77 mmol) és hidrogén-bromid 48%-os vizes oldatának (7 ml) elegyét 1,5 órán át forralás közben kevertettem. A reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletűre hűlni, majd nátrium-hidrogénkarbonát (14,50 g, 172,62 mmol) és 2-propanol (230 ml) szuszpenziójára öntöttem és addig kevertettem, amíg a gázfejlődés meg nem szűnt. A csapadékot szűrtem, a szűrlethez 2-amino-3-klórpirazint (**81**) (7,51 g, 58 mmol) adtam, és az elegyet 3 órán át forralás közben kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletűre hűlni. A keletkező csapadékot szűrtem, és 2-propanollal mostam. A szilárd anyagot kloroform és 10%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldat között osztottam meg. A fázisokat elválasztottam, és a vizes fázist kloroformmal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem és szűrtem.

Termék: 6,48 g szilárd por. Hozam: 73%. (A termék 25% 8-brómimidazo[1,2-*a*]pirazint tartalmaz.)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,65 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 8,27 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H); 7,86 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H); 7,72 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H).

25%-ban minor jelsorozat: 8,66 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 8,28 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H); 7,86 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H); 7,71 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 153,9 $(M+H)^+$; számított: 153,0; Rt: 1,42 perc.

3-Bróm-8-klórimidazo[1,2-*a*]pirazin (**83**)

82 vegyület (6,47 g, 42,13 mmol) diklórmetános (140 ml) oldatához *N*-brómszukcinimidet (7,50 g, 42,13 mmol) adtam, majd az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet diklórmetánnal hígítottam és 10%-os nátrium-karbonát oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem és szűrtem.

Termék: 14,40 g szilárd por. Hozam: 93%. Op: 191 - 193 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,48 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,87 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 231,9 $(M+H)^+$; számított: 230,9; Rt: 2,29 perc.

3-Brómimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amin (**84**)

83 vegyület (3,00 g, 12,85 mmol), 2-propanol (30 ml) és 25%-os vizes ammónium-hidroxid oldat (90 ml) elegyét 3 órán át kevertettem 120 °C-on mikrohullámú reaktorban. A reakcióelegyet 200 ml vízzel hígítottam és 10 percig kevertettem. A csapadékot szűrtem és mostam vízzel.

Termék: 2,34 g szilárd por. Hozam: 85%. Op: 243 - 244 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,66 (s, 1H); 7,56 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,36 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,06 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 212,9 $(M+H)^+$; számított: 212,0; Rt: 0,46 perc.

3-(3-Aminofenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amin (**85**)

84 vegyület (3,80 g, 17,84 mmol) és 1,4-dioxán (200 ml) elegyét 10 percen át kevertettem szobahőmérsékleten argon áram alatt, majd tetrakisz(trifenilfoszfin)-palládium(0) (1,03 g, 0,89 mmol) hozzáadása után további 30 percen át kevertettem argon áram alatt. (3-aminofenil)boronsav (2,90 g, 21,40 mmol) és nátrium-karbonát (7,56 g, 71,35 mmol) vizes oldatának (48 ml) hozzáadása után a reakcióelegyet 1,5 órán át kevertettem 140 °C-on mikrohullámú reaktorban. A reakcióelegyet Celiten szűrtem és etil-acetáttal mostam. A szerves fázist 10%-os nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, majd telített nátrium-klorid oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

Termék: 3,01 g szilárd por. Hozam: 75%. Op: 110 - 111 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,72 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,25 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,18 (t, *J* = 7,9 és 7,2 Hz, 1H); 6,90 (br s, 2H); 6,81 (dd, *J* = 2,0 és 1,5 Hz, 1H); 6,74 (ddd, *J* = 7,2, 1,5 és 1,0 Hz, 1H); 6,63 (ddd, *J* = 7,9, 2,0 és 1,0 Hz, 1H); 5,29 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 226,1 $(M+H)^+$; számított: 225,1; Rt: 0,45 perc.

Általános eljárás a **86-107** vegyületek előállítására

85 vegyület (100 mg, 0,44 mmol), piridin (2 ml), EDCI (85 mg, 0,44 mmol) és a megfelelő benzoesav származék (0,44 mmol) elegyét egy éjszakán át 40 °C-on kevertettem.

A módszer: A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

B módszer: A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]benzamid (**86**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 94 mg szilárd por. Hozam: 64%. Op: 246 - 248 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,42 (s, 1H); 8,09 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,99 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 7,90 (dm, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,60 (tt, *J* ~ 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,57 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,54 (dd, *J* = 8,2 és 7,8 Hz, 1H); 7,39 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,31 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 6,97 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 330,2 $(M+H)^+$; 328,2 $(M-H)^-$; számított: 329,1; Rt: 2,39 és 2,49 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-2,4-difluorbenzamid (**87**)

A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 82 mg szilárd por. Hozam: 51%. Op: 216 - 218 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,59 (br s, 1H); 8,01 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,81 (ddd, *J* ~ 8,5, 5,5 és 4,5, Hz, 1H); 7,80 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,79 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,54 (dd, *J* ~ 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,44 (ddd, *J* ~ 10,5, 10,5 és 2,5 Hz, 1H); 7,41 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,30 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 7,25 (ddd, *J* ~ 8,5, 8,5 és 2,5 Hz, 1H); 6,97 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 366,2 $(M+H)^+$; 364,2 $(M-H)^-$; számított: 365,1; Rt: 2,64 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3,5-difluorbenzamid (**88**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 61 mg szilárd por. Hozam: 38%. Op: 220 - 221 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,52 (br s, 1H); 8,06 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,87 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,73-7,67 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 2H); 5,56 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,54 (tt, *J* = 9,0 és 2,5 Hz, 1H); 7,43 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 6,97 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 366,2 $(M+H)^+$; 364,2 $(M-H)^-$; számított: 365,1; Rt: 2,79 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-2,3-diklórbenzamid (**89**)

A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 62 mg szilárd por. Hozam: 35%. Op: 208 - 209 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,77 (br s, 1H); 7,99 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,77-7,82 (ovl m, 2H); 7,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,61 (dd, *J* = 7,6 és 1,5 Hz, 1H); 7,55 (dd, *J* = 8,0 és 7,8 Hz, 1H); 7,51 (dd, *J* = 7,7 és 7,6 Hz, 1H); 7,42 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,30 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 6,97 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 398,2 $(M+H)^+$; 396,2 $(M-H)^-$; számított: 397,1; Rt: 2,85 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3,4-diklórbenzamid (**90**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 124 mg szilárd por. Hozam: 70%. Op: 249 - 251 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,55 (br s, 1H); 8,25 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 8,06 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,97 (dd, *J* = 8,4 és 1,8 Hz, 1H); 7,87 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,55 (dd, *J* = 8,0 és 7,7 Hz, 1H); 7,42 (dm, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 6,97 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 398,1 $(M+H)^+$; 396,2 $(M-H)^-$; számított: 397,1; Rt: 3,13 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3,5-diklórbenzamid (**91**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 90 mg szilárd por. Hozam: 51%. Op: 256 - 257 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,57 (br s, 1H); 8,05 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,01 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H); 7,88 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H); 7,86 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,82

(d, J = 4,7 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,56 (dd, J = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 6,97 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 398,2 $(M+H)^+$; 396,2 $(M-H)^-$; számított: 397,1; Rt: 3,19 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-4-fluor-3-klórbenzamid (**92**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 111 mg szilárd por. Hozam: 65%. Op: 224 - 225 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,51 (br s, 1H); 8,23 (dd, J = 7,0 és 2,0 Hz, 1H); 8,05 (dd, J ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,02 (ddd, J = 8,0, 4,8 és 2,0 Hz, 1H); 7,87 (dm, J = 8,1 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,62 (dd, J = 8,0 és 8,0 Hz, 1H); 7,55 (dd, J = 8,1 és 7,8 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 6,98 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 382,2 $(M+H)^+$; 380,2 $(M-H)^-$; számított: 381,1; Rt: 2,95 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-4-fluor-3,5-dikórbenzamid (**93**)

A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 122 mg szilárd por. Hozam: 66%. Op: 253 - 255 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,58 (br s, 1H); 8,21 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 8,04 (dd, J ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,86 (dm, J = 8,1 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,56 (dd, J = 8,1 és 7,8 Hz, 1H); 7,43 (dm, J = 7,8 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,04 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 416,2 $(M+H)^+$; 414,2 $(M-H)^-$; számított: 415,0; Rt: 3,26 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-klór-4-metilbenzamid (**94**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 101 mg szilárd por. Hozam: 60%. Op: 236 - 238 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,43 (br s, 1H); 8,03-8,09 (ovl m, 2H); 7,85-7,92 (ovl m, 2H); 7,82 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,50-7,58 (ovl m, 2H); 7,40 (dm, J = 7,8 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 6,97 (br s, 2H); 2,42 (s, 3H).

LCMS (ESI) *m/z* 378,2 $(M+H)^+$; 376,2 $(M-H)^-$; számított: 377,1; Rt: 3,04 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-4-brómbenzamid (**95**)

A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 125 mg szilárd por. Hozam: 69%. Op: 264 - 267 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,48 (br s, 1H); 8,07 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,95 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,88 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H); 7,77 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,74 (s, 1H); 7,54 (dd, *J* = 8,1 és 7,7 Hz, 1H); 7,40 (dm, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,31 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H); 6,98 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 408,1 $(M+H)^+$; 406,2 $(M-H)^-$; számított: 407,0; Rt: 2,92 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-(trifluormetil)benzamid (**96**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 83 mg szilárd por. Hozam: 47%. Op: 198 - 199 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,63 (br s, 1H); 8,32 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,30 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 8,08 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,99 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,88 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,81 (dd, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,57 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,42 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 6,97 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 398,3 $(M+H)^+$; 396,3 $(M-H)^-$; számított: 397,1; Rt: 3,03 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-4-(trifluormetil)benzamid (**97**)

A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 99 mg szilárd por. Hozam: 56%. Op: 272 - 273 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,63 (br s, 1H); 8,18 (dm, *J* = 8,1 Hz, 2H); 8,08 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,94 (dm, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,89 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,56 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,42 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 6,97 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 398,2 $(M+H)^+$; 396,3 $(M-H)^-$; számított: 397,1; Rt: 3,03 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3,5-bisz(trifluormetil)benzamid (**98**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 125 mg szilárd por. Hozam: 60%. Op: 258 - 260 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,82 (s, 1H); 8,64 (d, *J* ~ 1,0 Hz, 2H); 8,39 (t, *J* ~ 1,0 Hz, 1H); 8,08 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,86 (dm, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,83 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,59 (dd, *J* = 8,5 és 7,7 Hz, 1H); 7,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 6,98 (s, 2H).
LCMS (ESI) *m/z* 466,3 $(M+H)^+$; 464,3 $(M-H)^-$; számított: 465,1; Rt: 3,46 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-4-fluor-3-(trifluormetil)benzamid (**99**)
A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.
Termék: 97 mg szilárd por. Hozam: 53%. Op: 233 - 235 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,63 (br s, 1H); 8,34-8,42 (ovl m, 2H); 8,06 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,85 (dm, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,73 (dd, *J* ~ 10,0 és 9,5 Hz, 1H); 7,57 (dd, *J* = 8,5 és 7,7 Hz, 1H); 7,43 (dm, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 6,97 (br s, 2H).
LCMS (ESI) *m/z* 416,2 $(M+H)^+$; 414,3 $(M-H)^-$; számított: 415,1; Rt: 3,12 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-4-klór-3-(trifluormetil)benzamid (**100**)
A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.
Termék: 100 mg szilárd por. Hozam: 52%. Op: 201 - 202 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,68 (br s, 1H); 8,41 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); 8,30 (dd *J* = 8,5 és 1,6 Hz, 1H); 8,06 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,86 (dm, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,57 (dd, *J* = 8,3 és 7,8 Hz, 1H); 7,43 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 6,97 (br s, 2H).
LCMS (ESI) *m/z* 432,2 $(M+H)^+$; 430,2 $(M-H)^-$; számított: 431,1; Rt: 3,25 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-(trifluormetoxi)benzamid (**101**)
A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.
Termék: 113 mg szilárd por. Hozam: 61%. Op: 193 - 195 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,55 (br s, 1H); 8,07 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,05 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,94 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,87 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,70 (dd, *J* = 8,0 és 7,8 Hz, 1H); 7,63 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,56 (dd, *J* = 8,1 és 7,8 Hz, 1H); 7,42 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 6,97 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 414,3 $(M+H)^+$; 412,3 $(M-H)^-$; számított: 413,1; Rt: 3,10 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-4-(trifluormetoxi)benzamid (**102**)

A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 120 mg szilárd por. Hozam: 65%. Op: 234 - 236 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,53 (br s, 1H); 8,12 (dm, *J* = 8,7 Hz, 2H); 8,07 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,88 (dm, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,56 (dm, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,55 (dd, *J* = 8,4 és 7,7 Hz, 1H); 7,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 6,98 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 414,2 $(M+H)^+$; 412,3 $(M-H)^-$; számított: 413,1; Rt: 3,10 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-2,5-dimetilbenzamid (**103**)

A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 91 mg szilárd por. Hozam: 57%. Op: 243 - 245 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,42 (br s, 1H); 8,03 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,85 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,52 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,37 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,31 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 7,30 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,17-7,25 (ovl m, 2H); 6,96 (br s, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,33 (s, 3H).

LCMS (ESI) *m/z* 358,3 $(M+H)^+$; 356,3 $(M-H)^-$; számított: 357,2; Rt: 2,84 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3,5-dimetilbenzamid (**104**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 100 mg szilárd por. Hozam: 63%. Op: 237 - 238 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,33 (br s, 1H); 8,07 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,89 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,59 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 7,53 (dd, *J* = 8,1 és 7,8 Hz, 1H); 7,38 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,24 (t, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 6,97 (br s, 2H); 2,37 (s, 6H).

LCMS (ESI) *m/z* 358,3 $(M+H)^+$; 356,3 $(M-H)^-$; számított: 357,2; Rt: 2,95 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-2-metil-3-metoxibenzamid (**105**)

A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 91 mg szilárd por. Hozam: 55%. Op: 219 - 221 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,45 (br s, 1H); 8,03 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,83 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,79 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,52 (dd, *J* = 8,0 és 7,7 Hz, 1H); 7,37 (dm, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,30 (dd, *J* = 8,4 és 7,8 Hz, 1H); 7,29 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 7,09 (dm, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,06 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 6,96 (br s, 2H); 3,84 (s, 3H); 2,21 (s, 3H).

LCMS (ESI) *m/z* 374,3 $(M+H)^+$; 372,3 $(M-H)^-$; számított: 373,2; Rt: 2,69 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3,4-dimetoxibenzamid (**106**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 76 mg szilárd por. Hozam: 44%. Op: 199 - 201 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,24 (br s, 1H); 8,08 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,85 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,66 (dd, *J* = 8,4 és 1,8 Hz, 1H); 7,56 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,53 (dd, *J* = 8,0 és 7,8 Hz, 1H); 7,38 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,97 (br s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,85 (s, 3H).

LCMS (ESI) *m/z* 390,3 $(M+H)^+$; 388,3 $(M-H)^-$; számított: 389,1; Rt: 2,35 és 2,45 perc.

N-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3,4,5-trimetoxibenzamid (**107**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 113 mg szilárd por. Hozam: 61%. Op: 213 - 214 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,29 (br s, 1H); 8,07 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,82 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,55 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,40 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,32 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,31 (s, 2H); 6,97 (br s, 2H); 3,88 (s, 6H); 3,74 (s, 3H).

LCMS (ESI) *m/z* 420,3 $(M+H)^+$; 418,3 $(M-H)^-$; számított: 419,2; Rt: 2,58 perc.

Általános eljárás a **108-124** vegyületek előállítására

92 vegyület (100 mg, 0,26 mmol), piridin (2 ml), EDCI (126 mg, 0,66 mmol) és a megfelelő benzoesav származék (0,66 mmol) elegyét egy éjszakán át 70 °C-on kevertettem.

A módszer: A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A

szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

B módszer: A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il]fenil}-4-fluor-3-klórbenzamid (**108**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel, majd preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 43 mg szilárd por. Hozam: 34%. Op: 234 - 236 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,92 (br, 1H); 10,56 (br s, 1H); 8,51 (br, 1H); 8,24 (dd, *J* = 6,9 és 2,0 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,07 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 8,04 (ddd, *J* = 8,8, 4,6 és 2,0 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,92 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,82 (br. d, *J* ~ 4,5 Hz, 1H); 7,65 (tt, *J* = 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,0 és 8,8 Hz, 1H); 7,60 (dd, *J* = 7,8 és 7,7 Hz, 1H); 7,58 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,51 (dm, *J* = 7,7 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 486,3 $(M+H)^+$; 484,3 $(M-H)^-$; számított: 485,1; Rt: 3,96 perc.

N-(3-{8-[(3,5-Difluorbenzoil)amino]imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il}fenil)-4-fluor-3-klór-benzamid (**109**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 79 mg szilárd por. Hozam: 58%. Op: 224 - 226 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,20 (br, 1H); 10,55 (br s, 1H); 8,55 (br, 1H); 8,24 (dd, *J* = 7,2 és 2,1 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,03 (ddd, *J* = 8,8, 4,6 és 2,1 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,92 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,85 (br, 1H); 7,77 (dm, *J* ~ 6,5 Hz, 2H); 7,62 (dd, *J* = 9,2 és 8,8 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,58 (tt, *J* ~ 9,0 és 1,5 Hz, 1H); 7,51 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 522,4 $(M+H)^+$; 520,4 $(M-H)^-$; számított: 521,1; Rt: 4,21 perc.

N-(3-{3-[(4-Fluor-3-klórbenzoil)amino]fenil}imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-2,3-diklór-benzamid (**110**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 86 mg szilárd por. Hozam: 59%. Op: 161 - 163 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,35 (br s, 1H); 10,55 (br s, 1H); 8,44 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 8,24 (dd, *J* = 7,1 és 2,1 Hz, 1H); 8,10 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,03 (ddd, *J* = 8,8, 4,8 és 2,1 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,91 (dm, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,76 (dd, *J* = 7,9 és 1,5 Hz, 1H); 7,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,62 (dd, *J* = 9,2 és 8,8 Hz, 1H); 7,60 (dd, *J* = 8,2 és 7,5 Hz, 1H); 7,56 (dd, *J* ~ 7,0 és 1,5 Hz, 1H); 7,49 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,48 (dd, J = 7,9 és 7,0 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 554,2 $(M+H)^+$; 552,2 $(M-H)^-$; számított: 553,0; Rt: 4,37 perc.

N-(3-{3-[(4-Fluor-3-klórbenzoil)amino]fenil}imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-3,4-diklór-benzamid (**111**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 112 mg szilárd por. Hozam: 77%. Op: 194 - 196 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,22 (br, 1H); 10,55 (br s, 1H); 8,51 (br, 1H); 8,31 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,24 (dd, *J* = 7,1 és 2,1 Hz, 1H); 8,11 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,04 (dd, J ~ 8,4 és 1,5 Hz, 1H); 8,03 (ddd, *J* = 8,8, 4,7 és 2,1 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,92 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,82 (br, 1H); 7,62 (dd, *J* = 9,2 és 8,8 Hz, 1H); 7,60 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,50 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 554,3 $(M+H)^+$; 552,3 $(M-H)^-$; számított: 553,0; Rt: 4,53 perc.

4-Fluor-3-klór-*N*-(3-{8-[(3,5-diklórbenzoil)amino]imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il}fenil)-benzamid (**112**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 117 mg szilárd por. Hozam: 81%. Op: 230 - 232 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,28 (br, 1H); 10,55 (br s, 1H); 8,52 (br, 1H); 8,24 (dd, *J* = 7,2 és 2,1 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,08 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 8,04 (ddd, *J* = 8,8, 4,7 és 2,1 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,92 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,92 (t, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 7,83 (br, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,2 és 8,8 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,50 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 554,3 $(M+H)^+$; 552,3 $(M-H)^-$; számított: 553,0; Rt: 4,63 perc.

4-Fluor-*N*-(3-{8-[(4-fluor-3-klórbenzoil)amino]imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il}fenil)-3-klórbenzamid (**113**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel, majd preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 38 mg szilárd por. Hozam: 27%. Op: 128 - 147 °C bomlik.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,25 (br, 1H); 10,55 (br s, 1H); 8,48 (br, 1H); 8,30 (dd, *J* = 7,1 és 2,0 Hz, 1H); 8,24 (dd, *J* = 7,2 és 2,1 Hz, 1H); 8,11 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,09 (ddd, *J* ~ 8,5, 4,5 és 2,0 Hz, 1H); 8,03 (ddd, *J* = 8,7, 4,7 ans 2,1 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,92 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,79 (br, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,2 és 8,8 Hz, 1H); 7,62 (dd, *J* ~ 8,5 és 8,0 Hz, 1H); 7,60 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,50 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 538,3 $(M+H)^+$; 536,3 $(M-H)^-$; számított: 537,1; Rt: 4,32 perc.

N-(3-{3-[(4-Fluor-3-klórbenzoil)amino]fenil}imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-4-fluor-3,5-diklórbenzamid (**114**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 55 mg szilárd por. Hozam: 37%. Op: 263 - 264 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,28 (br, 1H); 10,55 (br s, 1H); 8,50 (br, 1H); 8,26 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 8,24 (dd, *J* = 7,2 és 2,1 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,03 (ddd, *J* = 8,8, 4,7 és 2,1Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,92 (dm, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,79 (br, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,2 és 8,8 Hz, 1H); 7,60 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,50 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 572,2 $(M+H)^+$; 570,3 $(M-H)^-$; számított: 571,0; Rt: 4,68 perc.

4-Fluor-3-klór-*N*-(3-{8-[(3-klór-4-metilbenzoil)amino]imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il}-fenil)benzamid (**115**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel, majd preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 31 mg szilárd por. Hozam: 22%. Op: 221 - 222 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,06 (br, 1H); 10,55 (br s, 1H); 8,49 (br, 1H); 8,25 (dd, *J* = 7,2 és 2,1 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,11 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,03 (ddd, *J* = 8,8, 4,7 és 2,1 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,95 (dd, *J* ~ 8,0 és 1,5 Hz, 1H); 7,92 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,81 (br, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,2 és 8,8 Hz, 1H); 7,60 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,50 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 2,44 (s, 3H).
LCMS (ESI) *m/z* 534,3 $(M+H)^+$; 532,3 $(M-H)^-$; számított: 533,1; Rt: 4,45 perc.

N-(3-{8-[(4-Brómbenzoil)amino]imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il}fenil)-4-fluor-3-klór-benzamid (**116**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel, majd preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 39 mg szilárd por. Hozam: 26%. Op: 220 - 221 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,09 (br, 1H); 10,55 (br s, 1H); 8,49 (br, 1H); 8,24 (dd, *J* = 7,2 és 2,1 Hz, 1H); 8,11 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,03 (ddd, *J* = 8,8, 4,6 és 2,1 Hz, 1H); 8,01 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 2H); 7,99 (s, 1H); 7,92 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,79 (br, 1H); 7,78 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 2H); 7,63 (dd, *J* = 9,0 és 8,8 Hz, 1H); 7,60 (dd, *J* = 8,1 és 7,8 Hz, 1H); 7,50 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 564,3 $(M+H)^+$; 562,2 $(M-H)^-$; számított: 563,0; Rt: 4,31 perc.

4-Fluor-3-klór-*N*-[3-(8-{[3-(trifluormetil)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-fenil]benzamid (**117**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel, majd preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 40 mg szilárd por. Hozam: 28%. Op: 134 - 136 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,37 (br, 1H); 10,55 (br s, 1H); 8,50 (br, 1H); 8,42 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,37 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 8,24 (dd, *J* = 7,2 és 2,4 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,04 (ddd, *J* = 8,8, 4,6 és 2,4 Hz, 1H); 8,02 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,92 (dm, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,83 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,80 (br, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,0 és 8,8 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* = 8,4 és 7,8 Hz, 1H); 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 554,3 $(M+H)^+$; 552,4 $(M-H)^-$; számított: 553,1; Rt: 4,39 perc.

4-Fluor-3-klór-*N*-[3-(8-{[4-(trifluormetil)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]benzamid (**118**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel, majd preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 56 mg szilárd por. Hozam: 39%. Op: 184 - 186 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,32 (br, 1H); 10,55 (br s, 1H); 8,49 (br, 1H); 8,26 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 2H); 8,25 (dd, *J* ~ 7,0 és 2,0 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,03 (ddd, *J* = 8,8, 4,6 és 2,0 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,95 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 2H); 7,92 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,81 (br. d, *J* ~ 4,5 Hz, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,0 és 8,8 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* = 8,0 és 7,8 Hz, 1H); 7,51 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 554,3 $(M+H)^+$; 552,3 $(M-H)^-$; számított: 553,1; Rt: 4,39 perc.

N-[3-(8-{[3,5-Bisz(trifluormetil)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-4-fluor-3-klórbenzamid (**119**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 44 mg szilárd por. Hozam: 27%. Op: 193 - 195 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,79 (br, 1H); 10,55 (br s, 1H); 8,71 (d, *J* ~ 1,0 Hz, 2H); 8,47 (br, 1H); 8,42 (t, *J* ~ 1,0 Hz, 1H); 8,24 (dd, *J* = 6,8 és 2,2 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,04 (ddd, *J* = 8,8, 4,6 és 2,2 Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,92 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,79 (br, 1H); 7,62 (dd, *J* = 9,0 és 8,8 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* = 8,0 és 7,8 Hz, 1H); 7,51 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 622,3 $(M+H)^+$; 620,3 $(M-H)^-$; számított: 621,1; Rt: 4,83 perc.

4-Fluor-*N*-[3-(8-{[4-fluor-3-(trifluormetil)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-klórbenzamid (**120**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 20 mg szilárd por. Hozam: 13%. Op: 237 - 238 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,34 (br, 1H); 10,55 (br s, 1H); 8,54 (br, 1H); 8,47 (br, 1H); 8,44 (br, 1H); 8,24 (dd, *J* = 7,5 és 2,1 Hz, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,03 (ddd, *J* = 8,8, 4,6 és 2,1 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,92 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,85 (br, 1H); 7,73 (dd, *J* = 10,0 és 9,4 Hz, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,0 és 8,8 Hz, 1H); 7,60 (dd, *J* = 8,1 és 7,8 Hz, 1H); 7,51 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 572,3 $(M+H)^+$; 570,3 $(M-H)^-$; számított: 571,1; Rt: 4,46 perc.

4-Fluor-3-klór-*N*-[3-(8-{[4-klór-3-(trifluormetil)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]benzamid (**121**)

A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 125 mg szilárd por. Hozam: 81%. Op: 236 - 238 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,40 (br, 1H); 10,55 (br s, 1H); 8,54 (br, 1H); 8,51 (br, 1H); 8,34 (br, 1H); 8,24 (dd, *J* = 7,2 és 2,1 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,03 (ddd, *J* = 8,8, 4,7 és 2,1 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,95 (dd, *J* ~ 8,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,92 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,85 (br, 1H); 7,62 (dd, *J* = 9,3 és 8,8 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,50 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 588,3 $(M+H)^+$; 586,3 $(M-H)^-$; számított: 587,1; Rt: 4,63 perc.

4-Fluor-3-klór-*N*-[3-(8-{[3-(trifluormetoxi)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]benzamid (**122**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 82 mg szilárd por. Hozam: 55%. Op: 159 - 160 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,20 (br, 1H); 10,56 (br s, 1H); 8,53 (br, 1H); 8,24 (dd, *J* = 7,2 és 2,1 Hz, 1H); 8,13 (br, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,03 (ddd, *J* = 8,8, 4,7 és 2,1 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,92 (dm, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,83 (br, 1H); 7,73 (dd, *J* = 8,1 és 7,6 Hz, 1H); 7,68 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,67 (dm, *J* ~ 8,1 Hz, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,3 és 8,8 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* = 8,4 és 7,8 Hz, 1H); 7,51 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 570,4 $(M+H)^+$; 568,4 $(M-H)^-$; számított: 569,1; Rt: 4,47 perc.

4-Fluor-3-klór-*N*-[3-(8-{[4-(trifluormetoxi)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]benzamid (**123**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 67 mg szilárd por. Hozam: 45%. Op: 182 - 183 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,09 (br, 1H); 10,55 (br s, 1H); 8,52 (br, 1H); 8,24 (dd, *J* = 7,1 és 2,1 Hz, 1H); 8,19 (dm, *J* = 8,0 Hz, 2H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,03 (ddd, J = 8,8, 4,6 és 2,1Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,92 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,83

(br, 1H); 7,63 (dd, *J* = 9,2 és 8,8 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,56 (dm, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,50 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 570,3 $(M+H)^+$; 568,3 $(M-H)^-$; számított: 569,1; Rt: 4,45 perc.

N-(3-{8-[(3,5-Dimetilbenzoil)amino]imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il}fenil)-4-fluor-3-klórbenzamid (**124**)
A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel, majd preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).
Termék: 33 mg szilárd por. Hozam: 24%. Op: 245 - 247 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,74 (br, 1H); 10,55 (br s, 1H); 8,49 (br, 1H); 8,24 (dd, *J* = 7,2 és 2,1 Hz, 1H); 8,11 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,03 (ddd, *J* = 8,8, 4,7 és 2,1 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,81 (d, *J* ~ 4,5 Hz, 1H); 7,68 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 7,63 (dd, *J* = 9,2 és 8,8 Hz, 1H); 7,60 (dd, *J* = 8,2 és 7,6 Hz, 1H); 7,50 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,28 (t, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 2,38 (s, 6H).
LCMS (ESI) *m/z* 514,3 $(M+H)^+$; 512,4 $(M-H)^-$; számított: 513,1; Rt: 4,37 perc.

Általános eljárás a **125-140** vegyületek szintézisére
100 vegyület (100 mg, 0,23 mmol), piridin (2 ml), EDCI (111 mg, 0,58 mmol) és a megfelelő benzoesav származék (0,58 mmol) elegyét 6 órán át 70 °C-on kevertettem.
A módszer: A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.
B módszer: A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

N-{3-[8-(Benzoilamino)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il]fenil}-4-klór-3-(trifluormetil)-benzamid (**125**)
A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel, majd preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 42 mg szilárd por. Hozam: 34%. Op: 274 - 275 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,89 (br, 1H); 10,73 (br s, 1H); 8,51 (br, 1H); 8,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 8,31 (dd, *J* = 8,4 és 1,5 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,07 (dm, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,99 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,91 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,83 (br, 1H); 7,65 (tt, *J* ~ 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,62 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,58 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,53 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 536,3 $(M+H)^+$; 534,3 $(M-H)^-$; számított: 535,1; Rt: 4,28 perc.

N-(3-{8-[(3,5-Difluorbenzoil)amino]imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il}fenil)-4-klór-3-(trifluormetil)benzamid (**126**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 85 mg szilárd por. Hozam: 64%. Op: 221 - 223 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,20 (br, 1H); 10,73 (br s, 1H); 8,53 (br, 1H); 8,43 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,5 és 1,8 Hz, 1H); 8,13 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,83 (br, 1H); 7,77 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,62 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,58 (tm, *J* ~ 8,2 Hz, 1H); 7,52 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 572,2 $(M+H)^+$; 570,2 $(M-H)^-$; számított: 571,1; Rt: 4,52 perc.

3,4-Diklór-*N*-[3-(3-{[4-klór-3-(trifluormetil)benzoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]benzamid (**127**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel, majd preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 16 mg szilárd por. Hozam: 11%. Op: 157 - 161 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,30 (br, 1H); 10,73 (s, 1H); 8,48 (br, 1H); 8,43 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,31 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* ~ 8,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,04 (dd, *J* ~ 8,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,91 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,80 (br, 1H); 7,62 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,52 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 604,2 $(M+H)^+$; 602,2 $(M-H)^-$; számított: 603,0; Rt: 4,83 perc.

N-(3-{8-[(3,5-Diklórbenzoil)amino]imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il}fenil)-4-klór-3-(trifluormetil)benzamid (**128**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 83 mg szilárd por. Hozam: 59%. Op: 244 - 246 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,25 (br, 1H); 10,73 (br s, 1H); 8,54 (br, 1H); 8,42 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* ~ 8,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,07 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 8,01 (s, 1H); 7,96 (d, *J* ~ 8,5 Hz, 1H); 7,92 (t, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 7,91 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,84 (br, 1H); 7,62 (dd, *J* ~ 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,52 (d, *J* ~ 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 604,2 $(M+H)^+$; 602,3 $(M-H)^-$; számított: 603,0; Rt: 4,95 perc.

4-Fluor-3-klór-*N*-[3-(3-{[4-klór-3-(trifluormetil)benzoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]benzamid (**129**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel, majd preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 22 mg szilárd por. Hozam: 18%. Op: 141 - 149 °C bomlik.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,15 (br, 1H); 10,70 (br s, 1H); 8,48 (br, 1H); 8,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,5 és 1,8 Hz, 1H); 8,29 (dd, *J* ~ 6,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,13 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,10 (br, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,91 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,80 (br, 1H); 7,62 (dd, *J* ~ 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* ~ 9,0 és 8,5 Hz, 1H); 7,52 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 588,2 $(M+H)^+$; 586,3 $(M-H)^-$; számított: 587,1; Rt: 4,62 perc.

4-Fluor-3,5-diklór-*N*-[3-(3-{[4-klór-3-(trifluormetil)benzoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]benzamid (**130**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel, majd preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 23 mg szilárd por. Hozam: 18%. Op: 165 - 166 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,30 (br, 1H); 10,73 (br s, 1H); 8,45 (br, 1H); 8,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,3 és 1,8 Hz, 1H); 8,27 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,91 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,78 (br, 1H); 7,62 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,53 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 622,2 $(M+H)^+$; 620,2 $(M-H)^-$; számított: 621,0; Rt: 4,96 perc.

3-Klór-*N*-[3-(3-{[4-klór-3-(trifluormetil)benzoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-4-metilbenzamid (**131**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel, majd preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 44 mg szilárd por. Hozam: 32%. Op: 137 - 150 °C bomlik.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,02 (br, 1H); 10,72 (br s, 1H); 8,53 (br, 1H); 8,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,4 és 1,8 Hz, 1H); 8,09-8,15 (ovl m, 2H); 8,00 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,94 (br, 1H); 7,91 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,84 (br, 1H); 7,62 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,56 (dm, J ~ 7,5 Hz, 1H); 7,52 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 2,44 (s, 3H).

LCMS (ESI) *m/z* 584,2 $(M+H)^+$; 582,3 $(M-H)^-$; számított: 583,1; Rt: 4,74 perc.

N-(3-{8-[(4-Brómbenzoil)amino]imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il}fenil)-4-klór-3-(trifluormetil)benzamid (**132**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel, majd preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 56 mg szilárd por. Hozam: 39%. Op: 227 - 228 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,05 (br, 1H); 10,73 (br s, 1H); 8,49 (br, 1H); 8,42 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,4 és 1,9 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* = 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,01 (dm, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,99 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,91 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,80 (br, 1H); 7,78 (dm, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,62 (dd, *J* = 8,1 és 7,8 Hz, 1H); 7,52 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 614,2 $(M+H)^+$; 612,2 $(M-H)^-$; számított: 613,0; Rt: 4,60 perc.

4-Klór-3-(trifluormetil)-*N*-[3-(8-{[3-(trifluormetil)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]benzamid (**133**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel, majd preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 50 mg szilárd por. Hozam: 36%. Op: 138 - 150 °C bomlik.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,31 (br, 1H); 10,73 (br s, 1H); 8,51 (br, 1H); 8,43 (d, *J* ~ 2,0 Hz, 1H); 8,42 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,36 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 8,31 (dd, *J* = 8,5 és 2,0 Hz, 1H); 8,13 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,03 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,92 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,83 (br, 1H); 7,82 (dd, *J* = 7,5 és 7,5 Hz, 1H); 7,62 (dd, *J* = 8,1 és 7,8 Hz, 1H); 7,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 604,3 $(M+H)^+$; 602,3 $(M-H)^-$; számított: 603,1; Rt: 4,67 perc.

4-Klór-3-(trifluormetil)-*N*-[3-(8-{[4-(trifluormetil)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]benzamid (**134**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 80 mg szilárd por. Hozam: 57%. Op: 183 - 185 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,23 (br, 1H); 10,73 (br s, 1H); 8,53 (br, 1H); 8,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,3 és 1,8 Hz, 1H); 8,25 (br. dm, *J* ~ 8,5 Hz, 2H); 8,13 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,95 (dm, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,92 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,84 (br, 1H); 7,62 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,53 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 604,3 $(M+H)^+$; 602,3 $(M-H)^-$; számított: 603,1; Rt: 4,67 perc.

N-[3-(8-{[3,5-Bisz(trifluormetil)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-4-klór-3-(trifluormetil)benzamid (**135**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 39 mg szilárd por. Hozam: 25%. Op: 223 - 224 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,70 (br, 1H); 10,73 (br s, 1H); 8,71 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 8,48 (br, 1H); 8,43 (t, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,42 (d, *J* ~ 2,0 Hz, 2H); 8,30 (dd, *J* = 8,4 és 2,0 Hz, 1H); 8,13 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,91 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,80 (br, 1H); 7,62 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,53 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 672,3 $(M+H)^+$; 670,3 $(M-H)^-$; számított: 671,1; Rt: 5,07 perc.

N-[3-(8-{[4-Fluor-3-(trifluormetil)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-4-klór-3-(trifluormetil)benzamid (**136**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 52 mg szilárd por. Hozam: 36%. Op: 211 - 212 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,35 (br, 1H); 10,73 (br s, 1H); 8,53 (br, 1H); 8,44-8,52 (ovl m, 2H); 8,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,2 és 2,0 Hz, 1H); 8,13 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,91 (dm, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,84 (br, 1H); 7,73 (dd, *J* = 9,4 és 9,0 Hz, 1H); 7,62 (dd, *J* = 8,2 és 7,5 Hz, 1H); 7,53 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 622,2 $(M+H)^+$; 620,2 $(M-H)^-$; számított: 621,1; Rt: 4,73 perc.

4-Klór-*N*-[3-(8-{[4-klór-3-(trifluormetil)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-(trifluormetil)benzamid (**137**)

A reakcióelegyet a *B módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 90 mg szilárd por. Hozam: 61%. Op: 219 - 221 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,40 (br, 1H); 10,74 (s, 1H); 8,55 (br, 1H); 8,50 (br, 1H); 8,43 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 8,34 (br, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,3 és 1,8 Hz, 1H); 8,13 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,95 (d, *J* ~ 8,5 Hz, 1H); 7,92 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,85 (br, 1H); 7,62 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,53 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 638,1 $(M+H)^+$; 636,1 $(M-H)^-$; számított: 637,1; Rt: 4,90 perc.

4-Klór-3-(trifluormetil)-*N*-[3-(8-{[3-(trifluormetoxi)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]benzamid (**138**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel.

Termék: 21 mg szilárd por. Hozam: 15%. Op: 115 - 117 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,21 (br, 1H); 10,74 (br s, 1H); 8,54 (br, 1H); 8,43 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,5 és 1,8 Hz, 1H); 8,08-8,16 (ovl m, 2H); 8,02 (ovl m, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,92 (dm, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,84 (br, 1H); 7,72 (dd, *J* = 8,0 és 7,5Hz, 1H); 7,67 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,62 (dd, *J* = 8,1 és 7,5 Hz, 1H); 7,53 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 620,3 $(M+H)^+$; 618,4 $(M-H)^-$; számított: 619,1; Rt: 4,74 perc.

4-Klór-3-(trifluormetil)-*N*-[3-(8-{[4-(trifluormetoxi)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]benzamid (**139**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel, majd preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 95 : 5).

Termék: 56 mg szilárd por. Hozam: 39%. Op: 120 - 138 °C bomlik.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,09 (br, 1H); 10,73 (br s, 1H); 8,52 (br, 1H); 8,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,4 és 1,8 Hz, 1H); 8,19 (dm, *J* = 7,8 Hz, 2H); 8,13 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,91 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,83 (br, 1H); 7,62 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,56 (dm, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,53 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 620,3 $(M+H)^+$; 618,3 $(M-H)^-$; számított: 619,1; Rt: 4,72 perc.

N-(3-{8-[(3,5-Dimetilbenzoil)amino]imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il}fenil)-4-klór-3-(trifluormetil)benzamid (**140**)

A reakcióelegyet az *A módszer* alapján dolgoztam fel, majd preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 29 mg szilárd por. Hozam: 22%. Op: 235 - 236 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,72 (br s, 2H); 8,51 (d, *J* ~ 4,5 Hz, 1H); 8,43 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,4 és 1,5 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,91 (dm, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,83 (d, *J* ~ 4,5 Hz, 1H); 7,68 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 7,62 (dd, *J* = 8,7 és 7,2 Hz, 1H); 7,52 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,28 (t, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 2,38 (s, 6H).

LCMS (ESI) *m/z* 564,3 $(M+H)^+$; 562,4 $(M-H)^-$; számított: 563,1; Rt: 4,68 perc.

Általános eljárás a **141-152** vegyületek előállítására

85 vegyület (100 mg, 0,44 mmol), vízmentes piridin (2 ml) és a megfelelő aril-izocianát származék (0,44 mmol) elegyét 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot etanollal eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel és diizopropil-éterrel mostam.

1-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-fenilkarbamid (**141**)

Termék: 101 mg szilárd por. Hozam: 66%. Op: 164 - 166 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,85 (br s, 1H); 8,73 (br s, 1H); 7,79 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,78 (d, *J* ~ 4,5 Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,42-7,51 (ovl m, 4H); 7,30 (d, *J* ~ 4,5 Hz, 1H); 7,27 (ddm, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,25 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 6,98 (tt, *J* = 7,2 és 1,5 Hz, 1H); 6,95 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 345,3 $(M+H)^+$; 343,3 $(M-H)^-$; számított: 344,1; Rt: 2,57 perc.

1-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-(2,4-difluorfenil)karbamid (**142**)

Termék: 60 mg szilárd por. Hozam: 36%. Op: 152 - 153 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,21 (br s, 1H); 8,56 (br s, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 9,2, 9,1 és 6,2 Hz, 1H); 7,79 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,43-7,50 (ovl m, 2H); 7,31 (ddd, *J* ~ 11,5, 9,2 és 2,9 Hz, 1H); 7,29 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,05 (dddd, *J* ~ 9,1, 8,5, 2,9 és 1,5 Hz, 1H); 6,96 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 381,3 $(M+H)^+$; 379,3 $(M-H)^-$; számított: 380,1; Rt: 2,73 perc.

1-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-(3-klórfenil)karbamid (**143**)

Termék: 34 mg szilárd por. Hozam: 20%. Op: 200 - 202 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,97 (br s, 1H); 8,95 (br s, 1H); 7,79 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,78 (d, *J* ~ 4,5 Hz, 1H); 7,72 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,43-7,51 (ovl m, 2H); 7,24-7,33 (ovl m, 4H); 7,03 (m, 1H); 6,96 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 379,2 $(M+H)^+$; 377,3 $(M-H)^-$; számított: 378,1; Rt: 2,94 perc.

1-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-(2,3-diklórfenil)karbamid (**144**)

Termék: 121 mg szilárd por. Hozam: 66%. Op: 161 - 163 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,67 (br s, 1H); 8,53 (br s, 1H); 8,16 (dd, *J* = 7,5 és 1,8 Hz, 1H); 7,76-7,82 (ovl m, 2H); 7,72 (s, 1H); 7,45-7,53 (ovl m, 2H); 7,26-7,36 (ovl m, 4H); 6,96 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 413,3 $(M+H)^+$; 411,3 $(M-H)^-$; számított: 412,1; Rt: 3,14 perc.

1-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-(4-fluor-3-klórfenil)karbamid (**145**)
Termék: 112 mg szilárd por. Hozam: 64%. Op: 224 - 226 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,95 (br s, 2H); 7,74-7,84 (ovl m, 3H); 7,70 (s, 1H); 7,42-7,53 (ovl m, 2H); 7,23-7,41 (ovl m, 4H); 6,95 (br s, 2H).
LCMS (ESI) *m/z* 397,3 $(M+H)^+$; 395,4 $(M-H)^-$; számított: 396,1; Rt: 2,98 perc.

1-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-(4-brómfenil)karbamid (**146**)
Termék: 79 mg szilárd por. Hozam: 42%. Op: 234 - 235 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,91 (br s, 2H); 7,78 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,76 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,44-7,49 (ovl m, 2H); 7,42-7,47 (ovl m, 4H); 7,29 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,26 (m, 1H); 6,95 (br s, 2H).
LCMS (ESI) *m/z* 423,3 $(M+H)^+$; 421,3 $(M-H)^-$; számított: 422,0; Rt: 2,99 perc.

1-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-[3-(trifluormetil)fenil]karbamid (**147**)
Termék: 71 mg szilárd por. Hozam: 39%. Op: 204 - 206 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,12 (br s, 1H); 8,98 (br s, 1H); 8,00 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,78 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,61 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,53 (dd, *J* ~ 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,51 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,48 (dd, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 1H); 7,32 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,29 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,27 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 6,95 (br s, 2H).
LCMS (ESI) *m/z* 413,3 $(M+H)^+$; 411,4 $(M-H)^-$; számított: 412,1; Rt: 3,09 perc.

1-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-[4-(trifluormetil)fenil]karbamid (**148**)
Preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).
Termék: 69 mg szilárd por. Hozam: 38%. Op: 217 - 219 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,18 (br s, 1H); 8,99 (br s, 1H); 7,80 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,79 (d, *J* ~ 4,5 Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,68 (dm, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,64 (dm, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,44-7,54 (ovl m, 2H); 7,30 (d, *J* ~ 4,5 Hz, 1H); 7,28 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 6,95 (br s, 2H).
LCMS (ESI) *m/z* 413,3 $(M+H)^+$; 411,4 $(M-H)^-$; számított: 412,1; Rt: 3,14 perc.

1-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-[3,5-bisz(trifluormetil)fenil]karbamid (**149**)

Preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 77 mg szilárd por. Hozam: 36%. Op: 130 - 142 °C bomlik.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,48 (br s, 1H); 9,18 (br s, 1H); 8,15 (d, *J* ~ 1,0 Hz, 2H); 7,78 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,77 (d, *J* ~ 4,5 Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,65 (t, *J* ~ 1,0 Hz, 1H); 7,55 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,49 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,30 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,29 (d, *J* ~ 4,5 Hz, 1H); 6,95 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 481,3 $(M+H)^+$; 479,3 $(M-H)^-$; számított: 480,1; Rt: 3,52 perc.

1-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-[4-klór-3-(trifluormetil)fenil]-karbamid (**150**)

Termék: 104 mg szilárd por. Hozam: 53%. Op: 188 - 189 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,24 (br s, 1H); 9,03 (br s, 1H); 8,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 7,78 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,77 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,68 (dd, *J* = 8,6 és 2,4 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,51 (dm, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,48 (dd, *J* = 8,2 és 7,2 Hz, 1H); 7,29 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,28 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H); 6,96 (br s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 447,2 $(M+H)^+$; 445,3 $(M-H)^-$; számított: 446,1; Rt: 3,33 perc.

1-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-(4-metilfenil)karbamid (**151**)

Termék: 77 mg szilárd por. Hozam: 48%. Op: 204 - 205 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,80 (br s, 1H); 8,62 (br s, 1H); 7,78 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,41-7,49 (ovl m, 2H); 7,35 (dm, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,29 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,24 (m, 1H); 7,09 (dm, *J* = 8,2 Hz, 2H); 6,95 (br s, 2H); 2,24 (s, 3H).

LCMS (ESI) *m/z* 359,3 $(M+H)^+$; 357,3 $(M-H)^-$; számított: 358,2; Rt: 2,78 perc.

1-[3-(8-Aminoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]-3-(4-metoxifenil)karbamid (**152**)

Termék: 115 mg szilárd por. Hozam: 69%. Op: 191 - 193 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,78 (br s, 1H); 8,54 (br s, 1H); 7,78 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,41-7,52 (ovl m, 2H); 7,36

(dm, J = 9,0 Hz, 2H); 7,29 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,22 (m, 1H); 6,96 (br s, 2H); 6,87 (dm, J = 9,0 Hz, 2H); 3,72 (s, 3H).

LCMS (ESI) *m/z* 375,3 $(M+H)^+$; 373,3 $(M-H)^-$; számított: 374,1; Rt: 2,52 perc.

Általános eljárás a **153-169** vegyületek előállítására

142 vegyület (100 mg, 0,26 mmol), piridin (2 ml), EDCI (126 mg, 0,66 mmol) és a megfelelő benzoesav származék (0,66 mmol) elegyét 6 órán át 70 °C-on kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]benzamid (**153**)

Termék: 59 mg szilárd por. Hozam: 46%. Op: 204 - 206 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,88 (br s, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,59 (br s, 1H); 8,49 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,07 (ddd, J = 9,3, 9,0 és 6,3 Hz, 1H); 8,06 (dm, J ~ 7,5 Hz, 2H); 7,96 (s, 1H); 7,84 (dd, J ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,64 (tt, J ~ 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,58 (ddm, J ~ 7,5 és 7,5 Hz, 2H); 7,48-7,56 (ovl m, 2H); 7,36 (dm, J ~ 7,5 Hz, 1H); 7,32 (ddd, J = 11,5, 9,0 és 2,5 Hz, 1H); 7,06 (dddd, J = 9,0, 8,5, 2,5 és 1,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 485,3 $(M+H)^+$; 483,3 $(M-H)^-$; számított: 484,1; Rt: 3,70 perc.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-3,5-difluorbenzamid (**154**)

Termék: 14 mg szilárd por. Hozam: 10%. Op: 229 - 231 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,17 (br, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,60 (br s, 1H); 8,48 (br, 1H); 8,06 (ddd, J = 9,3, 9,0 és 6,3 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,85 (dd, J ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,79 (br, 1H); 7,77 (dm, J ~ 7,0 Hz, 2H); 7,58 (tt, J ~ 9,0 és 1,5 Hz, 1H); 7,48-7,58 (ovl m, 2H); 7,35 (dm, J ~ 7,5 Hz, 1H); 7,31 (ddd, J = 11,5, 9,0 és 2,5 Hz, 1H); 7,06 (dddd, J = 9,0, 8,5, 2,5 és 1,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 521,3 $(M+H)^+$; 519,3 $(M-H)^-$; számított: 520,1; Rt: 3,99 perc.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-2,3-diklórbenzamid (**155**)

Termék: 45 mg szilárd por. Hozam: 31%. Op: 187 - 189 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,33 (br s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,58 (br s, 1H); 8,40 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 9,3, 9,0 és 6,3 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,82 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,76 (dd, *J* = 7,8 és 1,0 Hz, 1H); 7,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,56 (dd, *J* ~ 7,5 és 1,0 Hz, 1H); 7,48-7,56 (ovl m, 2H); 7,47 (dd, *J* = 7,8 és 7,5 Hz, 1H); 7,34 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,31 (ddd, *J* ~ 11,5, 9,0 és 2,5 Hz, 1H); 7,06 (dddd, *J* ~ 9,0, 8,5, 2,5 és 1,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 553,3 $(M+H)^+$; 551,2 $(M-H)^-$; számított: 552,1; Rt: 4,15 perc.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-3,4-diklórbenzamid (**156**)

Termék: 80 mg szilárd por. Hozam: 55%. Op: 190 - 193 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,22 (br, 1H); 9,28 (s, 1H); 8,62 (br s, 1H); 8,47 (br, 1H); 8,31 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 9,3, 9,0 és 6,3 Hz, 1H); 8,04 (dd, *J* ~ 8,0 és 1,5 Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,84 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,79 (br, 1H); 7,48-7,58 (ovl m, 2H); 7,35 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,31 (ddd, *J* = 11,5, 9,0 és 2,6 Hz, 1H); 7,06 (dddd, J = 9,0, 8,5, 2,6 és 1,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 553,3 $(M+H)^+$; 551,3 $(M-H)^-$; számított: 552,1; Rt: 4,32 perc.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-3,5-diklórbenzamid (**157**)

Termék: 86 mg szilárd por. Hozam: 59%. Op: 220 - 221 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,27 (br, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,60 (br s, 1H); 8,48 (br, 1H); 8,08 (d, *J* ~ 1,50 Hz, 2H); 8,07 (ddd, *J* ~ 9,3, 9,0 és 6,3 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,92 (t, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 7,84 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,80 (br, 1H); 7,48-7,56 (ovl m, 2H); 7,56 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,31 (ddd, *J* = 11,5, 9,0 és 2,5 Hz, 1H); 7,06 (dddd, *J* = 9,0, 8,5, 2,5 és 1,5, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 553,3 $(M+H)^+$; 551,3 $(M-H)^-$; számított: 552,1; Rt: 4,43 perc.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-4-fluor-3-klórbenzamid (**158**)

Termék: 90 mg szilárd por. Hozam: 64%. Op: 167 - 169 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,14 (br, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,51 (br, 1H); 8,29 (dd, *J* = 5,8 és 1,5 Hz, 1H); 8,09 (ddd, *J* ~ 8,5, 6,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,06 (ddd, *J* ~ 9,3, 9,0 és 6,3 Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,84 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,80 (br, 1H); 7,62 (dd, *J* = 9,0 és 8,5 Hz, 1H); 7,47-7,56 (ovl m, 2H); 7,35 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,31 (ddd, *J* ~ 11,5, 9,0 és 2,5 Hz, 1H); 7,06 (dddd, *J* ~ 9,0, 8,5, 2,5 és 1,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 537,3 $(M+H)^+$; 535,3 $(M-H)^-$; számított: 536,1; Rt: 4,11 perc.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-4-fluor-3,5-diklórbenzamid (**159**)

Termék: 36 mg szilárd por. Hozam: 24%. Op: 197 - 199 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,35 (br, 1H); 9,37 (br s, 1H); 8,70 (br s, 1H); 8,43 (br, 1H); 8,27 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H); 8,05 (ddd, *J* = 9,3, 9,0 és 6,3 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,86 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,75 (br, 1H); 7,48-7,56 (ovl m, 2H); 7,35 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,31 (ddd, *J* = 11,5, 9,0 és 2,5 Hz, 1H); 7,06 (dddd, *J* ~ 9,0, 8,5, 2,5 és 1,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 571,3 $(M+H)^+$; 569,3 $(M-H)^-$; számított: 570,1; Rt: 4,49 perc.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-3-klór-4-metilbenzamid (**160**)

Termék: 61 mg szilárd por. Hozam: 44%. Op: 204 - 205 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,02 (br, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,60 (br s, 1H); 8,50 (br, 1H); 8,11 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 9,3, 9,0 és 6,3 Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,94 (dd, *J* ~ 8,8 és 1,5 Hz, 1H); 7,84 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,81 (br, 1H); 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,47-7,57 (ovl m, 2H); 7,36 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,31 (ddd, *J* = 11,5, 9,0 és 2,5 Hz, 1H); 7,06 (dddd, *J* = 9,0, 8,5, 2,5 és 1,5 Hz, 1H); 2,44 (s, 3H).

LCMS (ESI) *m/z* 533,3 $(M+H)^+$; 531,4 $(M-H)^-$; számított: 532,1; Rt: 4,23 perc.

4-Bróm-*N*-[3-(3-{[(2,4-difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]benzamid (**161**)

Termék: 67 mg szilárd por. Hozam: 45%. Op: 227 - 229 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,03 (br, 1H); 9,26 (br s, 1H); 8,60 (br s, 1H); 8,49 (br, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 9,3, 9,0 és 6,2 Hz, 1H); 8,00 (dm, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,96 (s, 1H); 7,84 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,80 (br, 1H); 7,78 (dm, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,45-7,59 (ovl m, 2H); 7,35 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,31 (ddd, *J* = 11,5, 8,7 és 2,5 Hz, 1H); 7,05 (dddd, *J* = 9,0, 8,7, 2,5 és 1,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 563,2 $(M+H)^+$; 561,2 $(M-H)^-$; számított: 562,1; Rt: 4,08 perc.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-3-(trifluormetil)benzamid (**162**)

Termék: 70 mg szilárd por. Hozam: 48%. Op: 189 - 191 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,30 (br, 1H); 9,25 (br s, 1H); 8,59 (br s, 1H); 8,50 (br, 1H); 8,41 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,36 (dm, *J* = 7,0 Hz, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 9,3, 9,0 és 6,2 Hz, 1H); 8,03 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,85 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,82 (dd, *J* = 7,5 és 7,0 Hz, 1H); 7,81 (br, 1H); 7,48-7,51 (ovl m, 2H); 7,36 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,32 (ddd, *J* = 11,5, 8,7 és 2,5 Hz, 1H); 7,06 (dddd, *J* = 9,0, 8,7, 2,5 és 1,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 553,3 $(M+H)^+$; 551,3 $(M-H)^-$; számított: 552,1; Rt: 4,17 perc.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-4-(trifluormetil)benzamid (**163**)

Termék: 79 mg szilárd por. Hozam: 54%. Op: 222 - 223 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,22 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,60 (br s, 1H); 8,51 (br, 1H); 8,23 (dm, *J* ~ 8,5 Hz, 2H); 8,07 (ddd, *J* = 9,3, 9,0 és 6,2 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,95 (dm, *J* ~ 8,5 Hz, 2H); 7,85 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,82 (br, 1H); 7,47-7,57 (ovl m, 2H); 7,36 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,32 (ddd, *J* = 11,6, 9,0 és 2,7 Hz, 1H); 7,06 (dddd, *J* = 9,0, 8,7, 2,7 és 1,4 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 553,3 $(M+H)^+$; 551,3 $(M-H)^-$; számított: 552,1; Rt: 4,18 perc.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-3,5-bisz(trifluormetil)benzamid (**164**)

Termék: 70 mg szilárd por. Hozam: 43%. Op: 180 - 182 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,60 (br, 1H); 9,25 (br s, 1H); 8,71 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 8,59 (br s, 1H); 8,46 (br, 1H); 8,42 (t, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 9,3, 9,0 és 6,3 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,85 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,79 (br, 1H); 7,48-7,58 (ovl m, 2H); 7,36 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,32 (ddd, *J* = 11,6, 9,0 és 2,6 Hz, 1H); 7,05 (dddd, *J* = 9,0, 8,6, 2,4 és 1,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 621,3 $(M+H)^+$; 619,3 $(M-H)^-$; számított: 620,1; Rt: 4,63 perc.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-4-fluor-3-(trifluormetil)benzamid (**165**)

Preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 25 mg szilárd por. Hozam: 17%. Op: 129 - 140 °C bomlik.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,35 (br, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,57 (br s, 1H); 8,39-8,51 (ovl m, 3H); 8,07 (ddd, *J* = 9,3, 9,0 és 6,3 Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,85 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,77 (br, 1H); 7,72 (dd, *J* = 9,8 és 9,2 Hz, 1H); 7,48-7,57 (ovl m, 2H); 7,35 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,31 (ddd, *J* = 11,6, 9,0 és 2,5 Hz, 1H); 7,05 (dddd, *J* = 9,0, 8,6, 2,5 és 1,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 571,3 $(M+H)^+$; 569,3 $(M-H)^-$; számított: 570,1; Rt: 4,26 perc.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-4-klór-3-(trifluormetil)benzamid (**166**)

Termék: 59 mg szilárd por. Hozam: 38%. Op: 212 - 213 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,48 (br, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,59 (br s, 1H); 8,51 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,44 (br, 1H); 8,35 (dd, *J* ~ 8,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 9,3, 9,0 és 6,3 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,85 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,76 (br, 1H); 7,47-7,60 (ovl m, 2H); 7,35 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,31 (ddd, *J* = 11,6, 9,0 és 2,5 Hz, 1H); 7,06 (dddd, *J* ~ 9,0, 8,5, 2,5 és 1,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 587,3 $(M+H)^+$; 585,3 $(M-H)^-$; számított: 586,1; Rt: 4,42 perc.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-3-(trifluormetoxi)benzamid (**167**)

Termék: 67 mg szilárd por. Hozam: 45%. Op: 211 - 212 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,19 (br, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,51 (br, 1H); 8,11 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 9,3, 9,0 és 6,3 Hz, 1H); 8,00 (dd, *J* ~ 2,0 és 2,0 Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,85 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,82 (br, 1H); 7,73 (dd, *J* = 8,3 és 7,6 Hz, 1H); 7,67 (dm, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,48-7,56 (ovl m, 2H); 7,36 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,32 (ddd, *J* = 11,5, 9,0 és 2,5 Hz, 1H); 7,06 (dddd, *J* ~ 9,0, 8,5, 2,5 és 1,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 569,3 $(M+H)^+$; 567,3 $(M-H)^-$; számított: 568,1; Rt: 4,24 perc.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-4-(trifluormetoxi)benzamid (**168**)

Termék: 60 mg szilárd por. Hozam: 40%. Op: 207 - 209 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,08 (br, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,60 (br s, 1H); 8,50 (br, 1H); 8,19 (dm, *J* = 7,2 Hz, 2H); 8,07 (ddd, *J* = 9,3, 9,0 és 6,3 Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,85 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,81 (br, 1H); 7,56 (dm, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,48-7,56 (ovl m, 2H); 7,35 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,31 (ddd, *J* ~ 11,5, 9,0 és 2,5 Hz, 1H); 7,06 (dddd, *J* ~ 9,0, 8,5, 2,5 és 1,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 569,4 $(M+H)^+$; 567,4 $(M-H)^-$; számított: 568,1; Rt: 4,24 perc.

N-[3-(3-{[(2,4-Difluorfenil)karbamoil]amino}fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-3,5-dimetilbenzamid (**169**)

Preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 25 mg szilárd por. Hozam: 19%. Op: 206 - 208 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,71 (br, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,59 (br s, 1H); 8,47 (br, 1H); 8,07 (ddd, *J* = 9,3, 9,0 és 6,3 Hz, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,84 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,79 (br, 1H); 7,68 (br. d, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 7,48-7,56 (ovl m, 2H); 7,36 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,31 (ddd, *J* ~ 11,5, 9,0 és 2,5 Hz, 1H); 7,28 (t, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 7,06 (dddd, *J* ~ 9,0, 8,5 2,5 és 1,5 Hz, 1H); 2,38 (s, 6H).

LCMS (ESI) *m/z* 513,3 $(M+H)^+$; 511,3 $(M-H)^-$; számított: 512,2; Rt: 4,14 perc.

Általános eljárás a **170-178** vegyületek előállítására

150 vegyület (90 mg, 0,20 mmol), piridin (2 ml), EDCI (96 mg, 0,50 mmol) és a megfelelő benzoesav származék (0,50 mmol) elegyét 6 órán át 70 °C-on kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

N-{3-[3-({[4-Klór-3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il}benzamid (**170**)

Preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 34 mg szilárd por. Hozam: 31%. Op: 148 - 164 °C bomlik.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,89 (br s, 1H); 9,31 (br s, 1H); 9,10 (br s, 1H); 8,49 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 8,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 8,06 (dm, *J* = 7,1 Hz, 2H); 7,96 (s, 1H); 7,84 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,69 (dd, *J* = 9,0 és 2,4 Hz, 1H); 7,66 (tt, *J* ~ 7,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,59 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H); 7,57 (ddm, *J* = 7,5 és 7,0 Hz, 2H); 7,53 (dd, *J* ~ 7,5 és 7,5 Hz, 1H); 7,37 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 551,3 $(M+H)^+$; 549,3 $(M-H)^-$; számított: 550,1; Rt: 4,28 perc.

3,5-Difluor-*N*-{3-[3-({[4-klór-3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo-[1,2-*a*]pirazin-8-il}benzamid (**171**)

Preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 31 mg szilárd por. Hozam: 26%. Op: 217 - 219 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,19 (br, 1H); 9,28 (br s, 1H); 9,08 (br s, 1H); 8,49 (br, 1H); 8,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,84 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,77 (dm, *J* ~ 7,0 Hz, 2H); 7,68 (dd, *J* = 9,1 és 1,8 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,59 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,58 (tm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,51 (dd, *J* = 8,0 és 7,2 Hz, 1H); 7,37 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 587,3 $(M+H)^+$; 585,3 $(M-H)^-$; számított: 586,1; Rt: 4,50 perc.

3,5-Diklór-*N*-{3-[3-({[4-klór-3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il}benzamid (**172**)

Preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 16 mg szilárd por. Hozam: 13%. Op: 160 - 174 °C bomlik.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,25 (br, 1H); 9,29 (br s, 1H); 9,09 (br s, 1H); 8,47 (br, 1H); 8,08 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 8,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,92 (t, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 7,84 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,80 (br s, 1H); 7,68 (dd, *J* = 8,8 és 1,8 Hz, 1H); 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,58 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,53 (dd, *J* ~ 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,37 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 619,2 $(M+H)^+$; 617,3 $(M-H)^-$; számított: 618,0; Rt: 4,91 perc.

4-Fluor-3-klór-*N*-{3-[3-({[4-klór-3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo-[1,2-*a*]pirazin-8-il}benzamid (**173**)

Preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 24 mg szilárd por. Hozam: 20%. Op: 150 - 161 °C bomlik.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,10 (br, 1H); 9,28 (br s, 1H); 9,08 (br s, 1H); 8,49 (br, 1H); 8,28 (m, 1H); 8,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 8,07 (br, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,84 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,82 (br, 1H); 7,69 (dd, *J* = 8,8 és 2,0 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,60 (br, 1H); 7,59 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,52 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,37 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 603,3 $(M+H)^+$; 601,3 $(M-H)^-$; számított: 602,1; Rt: 4,60 perc.

3-Klór-*N*-{3-[3-({[4-klór-3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il}-4-metilbenzamid (**174**)

Preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 35 mg szilárd por. Hozam: 29%. Op: 219 - 221 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,02 (br, 1H); 9,29 (br s, 1H); 9,09 (br s, 1H); 8,48 (br, 1H); 8,11 (br, 1H); 8,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,94 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,83 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,80 (br, 1H); 7,68 (dd, *J* = 8,8 és 2,0 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,59 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,53 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,37 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H); 2,44 (s, 3H).

LCMS (ESI) *m/z* 599,4 $(M+H)^+$; 597,3 $(M-H)^-$; számított: 598,1; Rt: 4,71 perc.

N-{3-[3-({[4-Klór-3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il}-3-(trifluormetil)benzamid (**175**)

Preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 57 mg szilárd por. Hozam: 46%. Op: 153 - 161 °C bomlik.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,30 (br, 1H); 9,29 (br s, 1H); 9,09 (br s, 1H); 8,48 (br, 1H); 8,42 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,36 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H); 8,03 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,84 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,83 (dd, *J* = 8,0 és 8,0 Hz, 1H); 7,80 (br, 1H); 7,68 (dd, *J* = 9,0 és 2,2 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,58 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,53 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,37 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 619,3 $(M+H)^+$; 617,3 $(M-H)^-$; számított: 618,1; Rt: 4,64 perc.

N-{3-[3-({[4-Klór-3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il}-4-(trifluormetil)benzamid (**176**)

Preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 9 : 1).

Termék: 52 mg szilárd por. Hozam: 42%. Op: 154 - 163 °C bomlik.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,24 (br, 1H); 9,30 (br s, 1H); 9,10 (br s, 1H); 8,47 (br, 1H); 8,26 (dm, *J* = 8,5 Hz, 2H); 8,11 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,95 (dm, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,84 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,79 (br, 1H); 7,68 (dd, *J* = 8,9 és 2,1 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,58 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,53 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 619,4 $(M+H)^+$; 617,5 $(M-H)^-$; számított: 618,1; Rt: 4,65 perc.

N-{3-[3-({[4-Klór-3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il}-3,5-bisz(trifluormetil)benzamid (**177**)

Termék: 61 mg szilárd por. Hozam: 44%. Op: 133 - 149 °C bomlik.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,65 (br, 1H); 9,41 (br s, 1H); 9,21 (br s, 1H); 8,71 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 8,46 (br, 1H); 8,42 (t, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,12 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,86 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,78 (br, 1H); 7,69 (dd, *J* = 8,7 és 1,7 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,59 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,53 (dd, *J* = 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,37 (dm, *J* = 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 687,4 $(M+H)^+$; 685,5 $(M-H)^-$; számított: 686,1; Rt: 5,06 perc.

4-Fluor-*N*-{3-[3-({[4-klór-3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)fenil]imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il}-3-(trifluormetil)benzamid (**178**)

Termék: 54 mg szilárd por. Hozam: 42%. Op: 176 - 178 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,33 (br, 1H); 9,28 (br s, 1H); 9,08 (br s, 1H); 8,55-8,37 (ovl m, 3H); 8,11 (d, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,84 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,80 (br, 1H); 7,73 (dd, *J* ~ 9,5 és 8,5 Hz, 1H); 7,68 (dd, *J* ~ 8,5 és 1,5 Hz, 1H); 7,63 (d, J ~ 8,5 Hz, 1H); 7,58 (dm, *J* ~ 8,0 Hz, 1H); 7,53 (dd, *J* ~ 8,0 és 7,5 Hz, 1H); 7,37 (dm, *J* ~ 7,5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) *m/z* 637,3 $(M+H)^+$; 635,4 $(M-H)^-$; számított: 636,1; Rt: 4,71 perc.

3-(3-Nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amin (**179**)

84 vegyület (1,00 g, 4,69 mmol) és 1,4-dioxán (50 ml) elegyét 10 percen át kevertettem szobahőmérsékleten argon áram alatt, majd tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium(0) (271 mg, 0,24 mmol) hozzáadása után további 30 percen át kevertettem argon áram alatt. (3-nitrofenil)boronsav (1,18 g, 7,04 mmol) és nátrium-karbonát (1,99 g, 18,78 mmol) vizes oldatának (12 ml) hozzáadása után a reakcióelegyet 1,5 órán át kevertettem 140 °C-on mikrohullámú reaktorban. A reakcióelegyet Celiten szűrtem és etil-acetáttal mostam. A szerves fázist 10%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, majd telített nátrium-klorid oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, szűrtem, majd acetonitrillel mostam.

Termék: 685 mg szilárd por. Hozam: 57%. Op: 288 - 290 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,43 (dd, *J* ~ 1,5 és 1,5 Hz, 1H); 8,28 (dd, *J* = 8,1 és 1,5 Hz, 1H); 8,13 (dd, *J* = 7,8 és 1,5 Hz, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,85 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,84 (dd, *J* = 8,1 és 7,8 Hz, 1H); 7,33 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,03 (s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 256,1 $(M+H)^+$; 300,1 $(M-H)^-$ (hangyasavas addukt); számított: 255,1; Rt: 2,01 perc.

N-[3-(3-Nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-3,5-bisz(trifluormetil)benzamid (**180**)

179 vegyület (635 mg, 2,49 mmol), piridin (15 ml), EDCI (1,19 g, 6,22 mmol) és 3,5-bisz(trifluormetil)benzoesav (1,61 g, 6,22 mmol) elegyét 2 órán át 70 °C-on

kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot kloroformban oldottam és vízzel mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 98 : 2).
Termék: 438 mg szilárd por. Hozam: 36%. Op: 197 - 199 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,67 (br, 1H); 8,70 (dm, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 8,58 (br, 1H); 8,56 (dd, *J* = 1,5 és 1,2 Hz, 1H); 8,43 (tm, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,34 (dd, *J* = 8,1, 1,5 és 0,8 Hz, 1H); 8,22 (ddd, *J* = 7,8, 1,2 és 0,8 Hz, 1H); 8,18 (s, 1H); 7,89 (dd, *J* = 8,1 és 7,8 Hz, 1H); 7,84 (br, 1H).
LCMS (ESI) *m/z* 496,1 $(M+H)^+$; 494,1 $(M-H)^-$; számított: 495,1; Rt: 4,34 perc.

N-[3-(3-Aminofenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-3,5-bisz(trifluormetil)benzamid (**181**)
180 vegyületet (200 mg, 0,40 mmol) etanol és etil-acetát 1 : 1 arányú elegyében (30 ml) oldottam fel. A reakcióelegyet háromszor engedtem át egy H-Cube® készüléken a teljes konverzió elérése érdekében. H-Cube® beállítások: 10% Pd/C oszlop, atmoszférikus nyomás, Full H_2, 1 ml/min áramlási sebesség. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam. A bepárlási maradékot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam (eluens: kloroform : metanol = 98 : 2).
Termék: 23 mg szilárd por. Hozam: 12%. Op: 247 - 248 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,57 (br, 1H); 8,70 (dm, *J* ~ 1,5 Hz, 2H); 8,42 (tm, *J* ~ 1,5 Hz, 1H); 8,40 (br, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,74 (br, 1H); 7,23 (dd, *J* = 8,0 és 7,7 Hz, 1H); 6,88 (dd, *J* = 1,5 és 1,2 Hz, 1H); 6,83 (ddd, *J* = 7,7, 1,2 és 0,8 Hz, 1H); 6,70 (ddd, *J* = 8,0, 1,5 és 0,8 Hz, 1H); 5,35 (s, 2H).
LCMS (ESI) *m/z* 466,1 $(M+H)^+$; 464,2 $(M-H)^-$; számított: 465,1; Rt: 3,83 perc.

3-(4-Aminofenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amin (**182**)
84 vegyület (150 mg, 0,70 mmol) és 1,4-dioxán (6 ml) elegyét 10 percen át kevertettem szobahőmérsékleten argon áram alatt, majd tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium(0) (41 mg, 0,04 mmol) hozzáadása után további 30 percen át kevertettem argon áram alatt. 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)anilin (185 mg, 0,85 mmol) és nátrium-karbonát (298 mg, 2,82 mmol) vizes oldatának (1 ml) hozzáadása után a reakcióelegyet

1,5 órán át kevertettem 140 °C-on mikrohullámú reaktorban. A reakcióelegyet Celiten szűrtem és etil-acetáttal mostam. A szerves fázist 10%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, majd telített nátrium-klorid oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem és szűrtem.

Termék: 114 mg szilárd por. Hozam: 72%. Op: 221 - 222 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,26 (dm, J = 8,5 Hz, 2H); 7,21 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 6,82 (s, 2H); 6,71 (dm, J = 8,5 Hz, 2H); 5,40 (s, 2H).

LCMS (ESI) *m/z* 226,1 $(M+H)^+$; számított: 225,1; Rt: 0,37 perc.

4-(Trifluormetil)-*N*-[4-(8-{[4-(trifluormetil)benzoil]amino}imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]benzamid (**183**)

182 vegyület (90 mg, 0,40 mmol), pridin (2 ml), EDCI (230 mg, 1,20 mmol) és 4-(trifluormetil)benzoesav (228 mg, 1,20 mmol) elegyét 4 órán át 70 °C-on kevertettem. Miután a reakció végbement, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltam, majd etanolban oldva szárazra pároltam. A bepárlási maradékot etanollal eldörzsöltem, szűrtem, majd diizopropil-éterrel mostam.

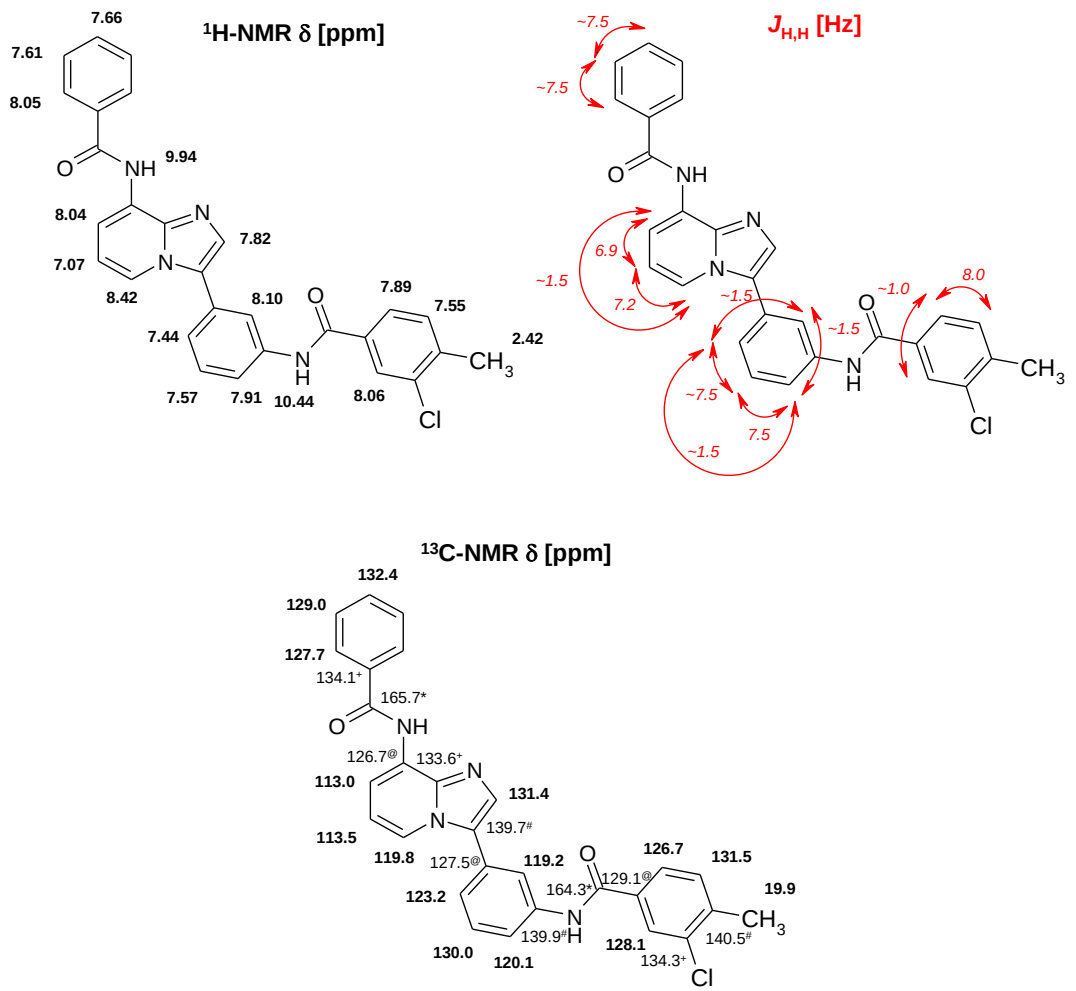
Termék: 170 mg szilárd por. Hozam: 75%. Op: 285 - 286 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,20 (br, 1H); 10,69 (s, 1H); 8,53 (br, 1H); 8,24 (br. dm, J ~ 8,0 Hz, 2H); 8,20 (dm, J = 8,2 Hz, 2H); 8,03 (dm, J = 8,6 Hz, 2H); 7,99 (s, 1H); 7,95 (dm, J = 8,0 Hz, 2H); 7,94 (dm, J = 8,2 Hz, 2H); 7,79 (br, 1H); 7,77 (dm, J = 8,6 Hz, 2H).

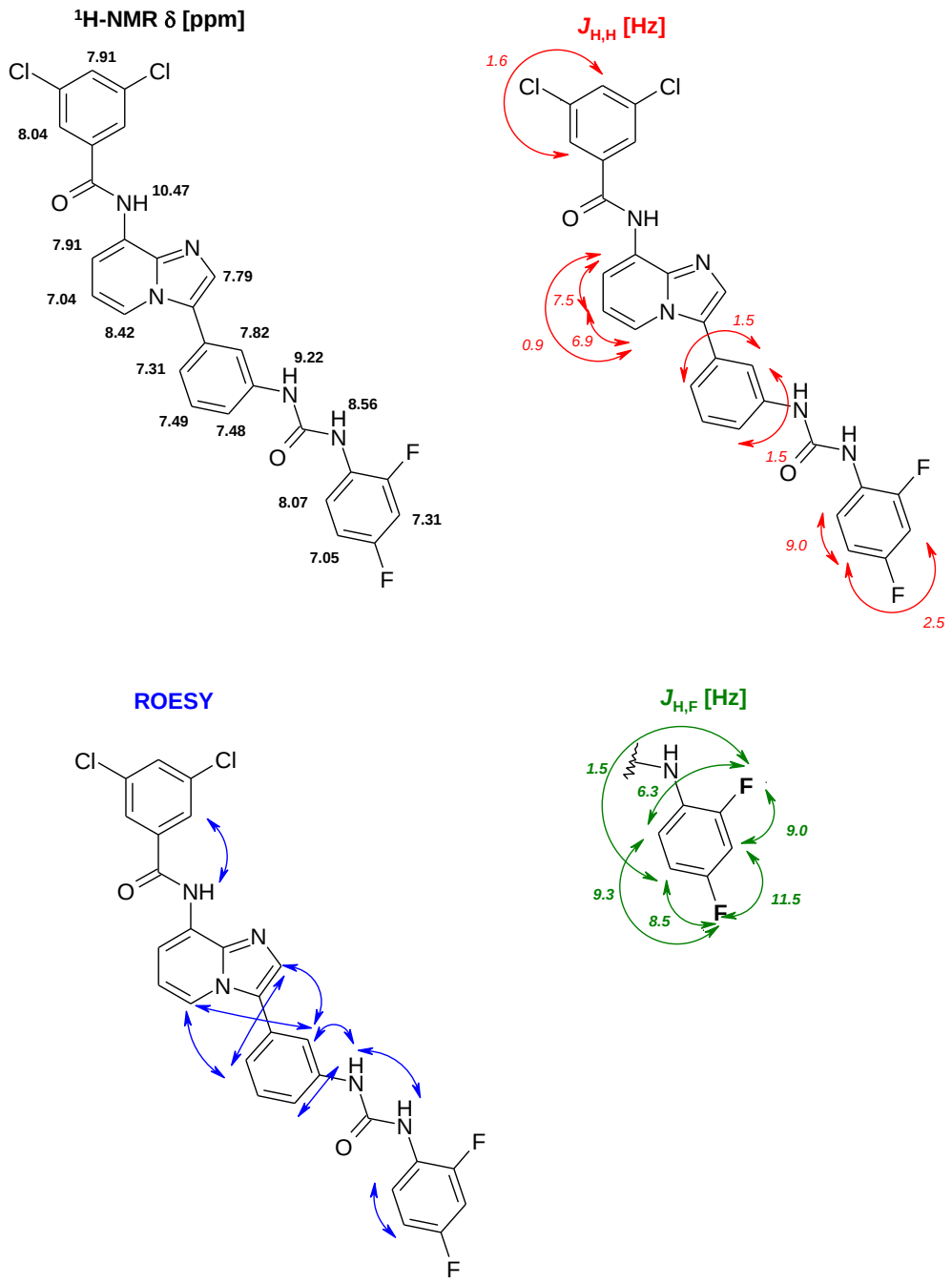
LCMS (ESI) *m/z* 570,2 $(M+H)^+$; 568,1 $(M-H)^-$; számított: 569,1; Rt: 4,41 perc.

6.2. A vegyületek szerkezetigazolása NMR módszerrel

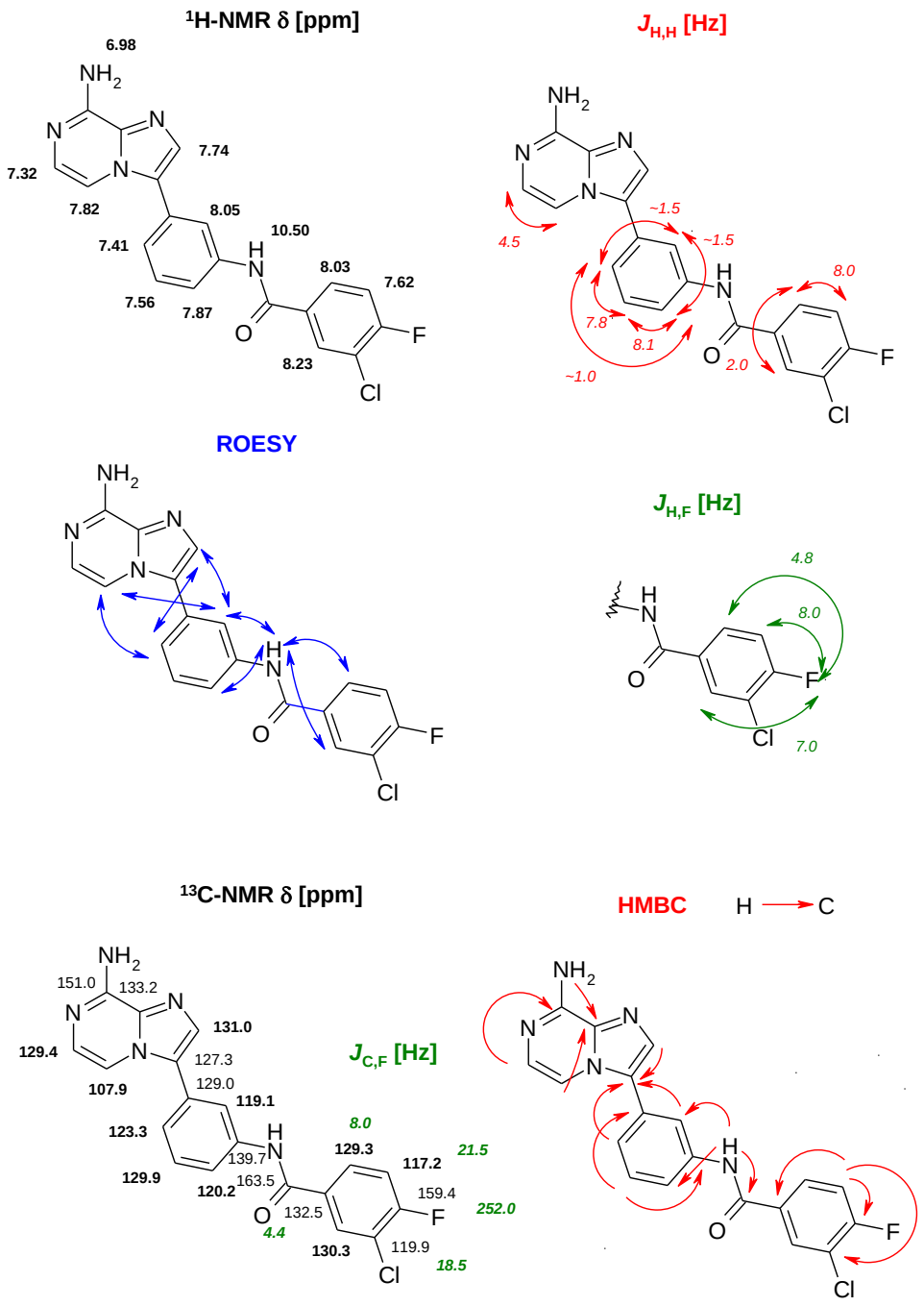
Az alábbi ábrákon (**16-22. ábra**) néhány kiválasztott vegyület (**26**, **61**, **92**, **150**, **155**, **157**, **167**) NMR spektrumainak teljes értelmezését mutatom be.



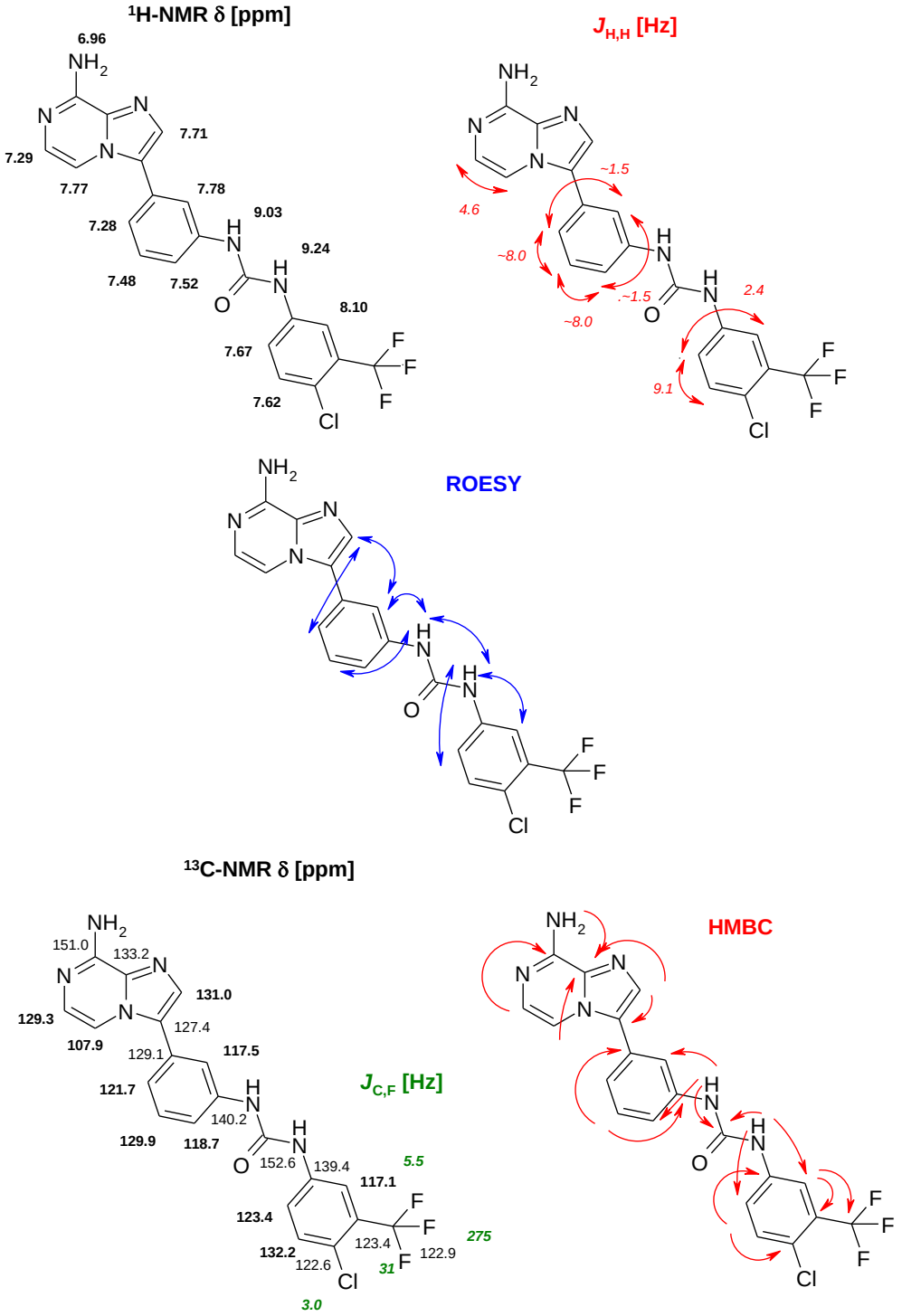
16. ábra. A **26** vegyület NMR spektrumainak értelmezése.
(A *+#&@ jelekkel jelzett kvaterner szén jelek nincsenek HMBC méréssel alátámasztva, így ezek felcserélhetőek.)



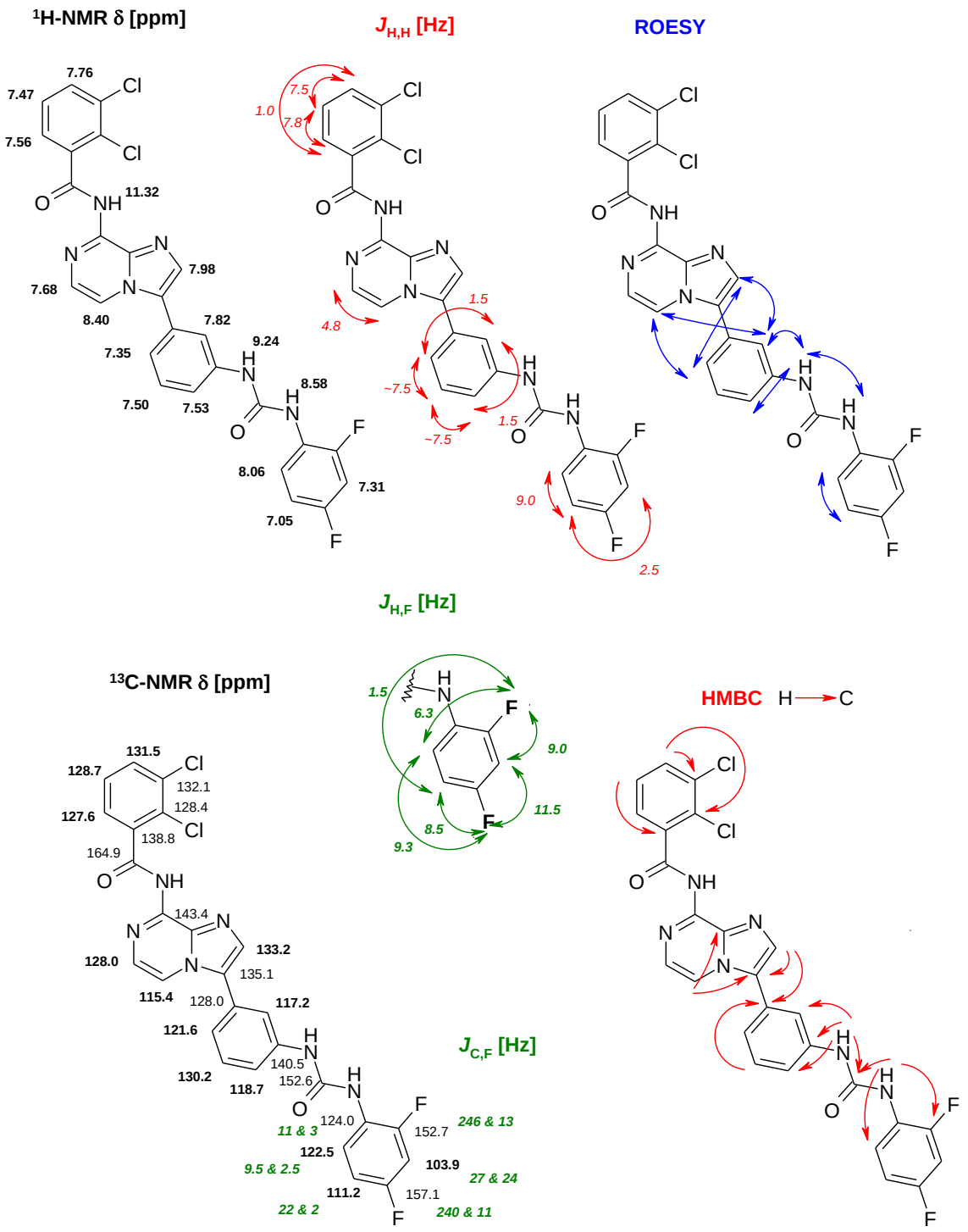
17. ábra. A **61** vegyület NMR spektrumainak értelmezése.



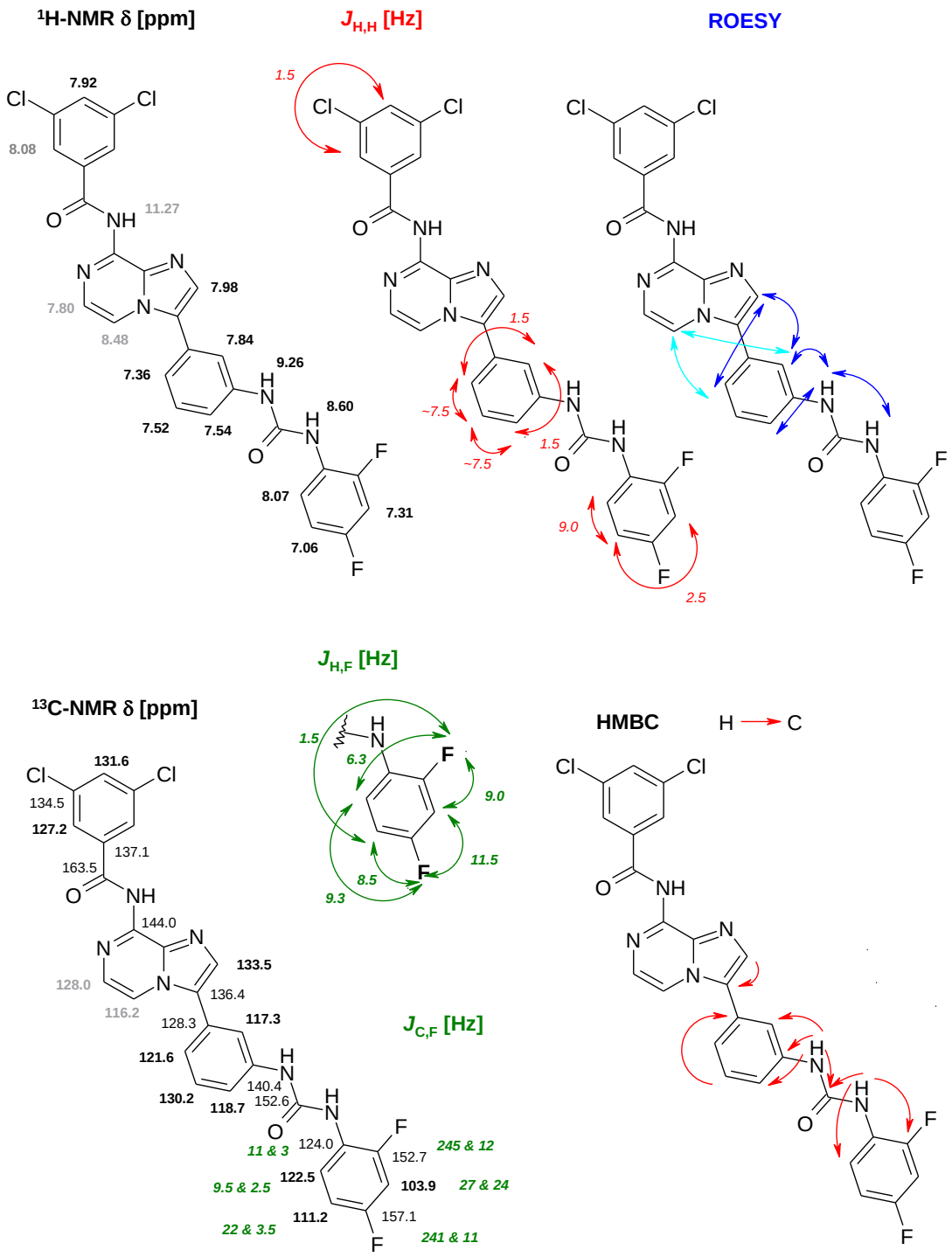
18. ábra. A **92** vegyület NMR spektrumainak értelmezése.



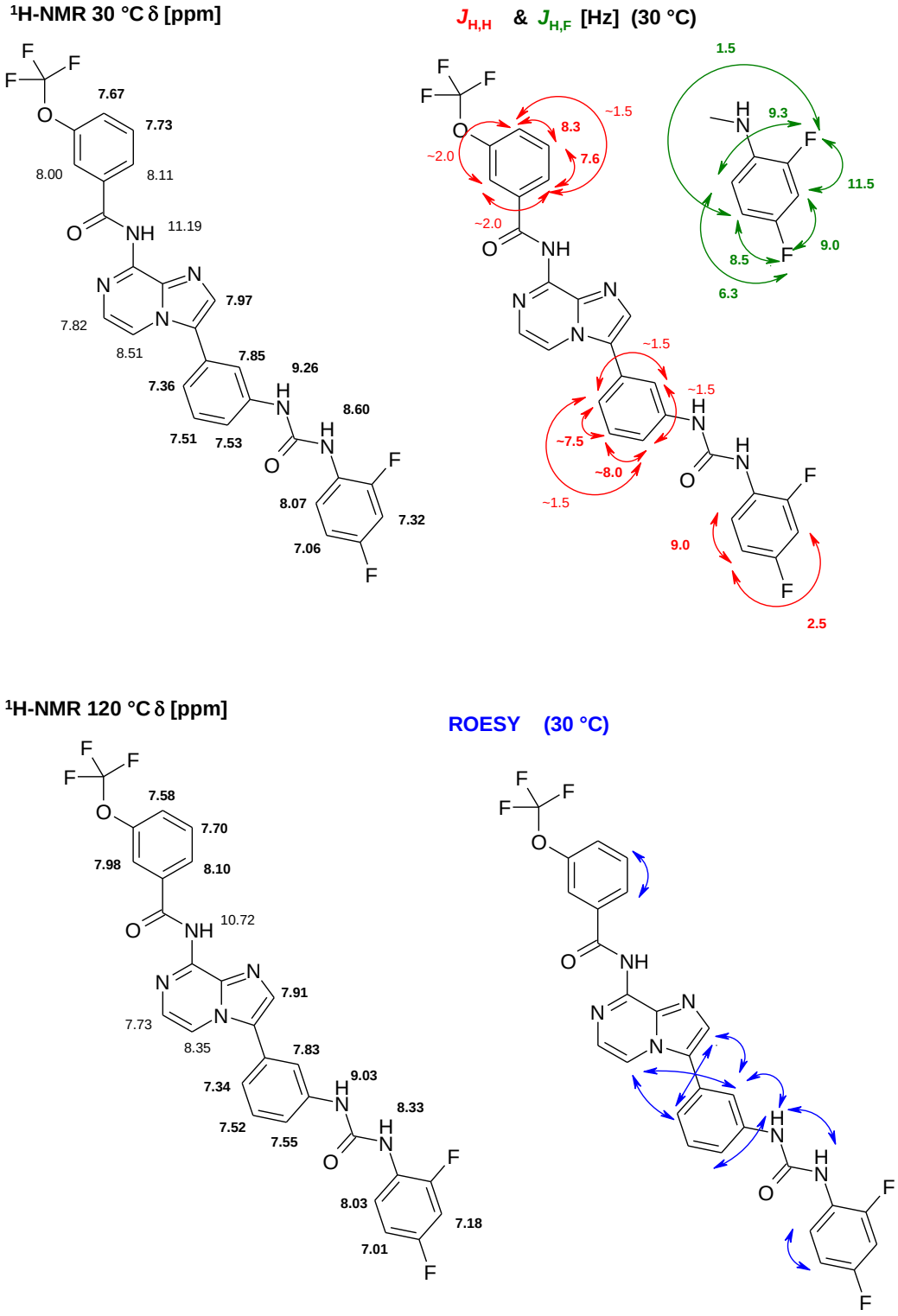
19. ábra. A **150** vegyület NMR spektrumainak értelmezése.



20. ábra. A **155** vegyület NMR spektrumainak értelmezése.

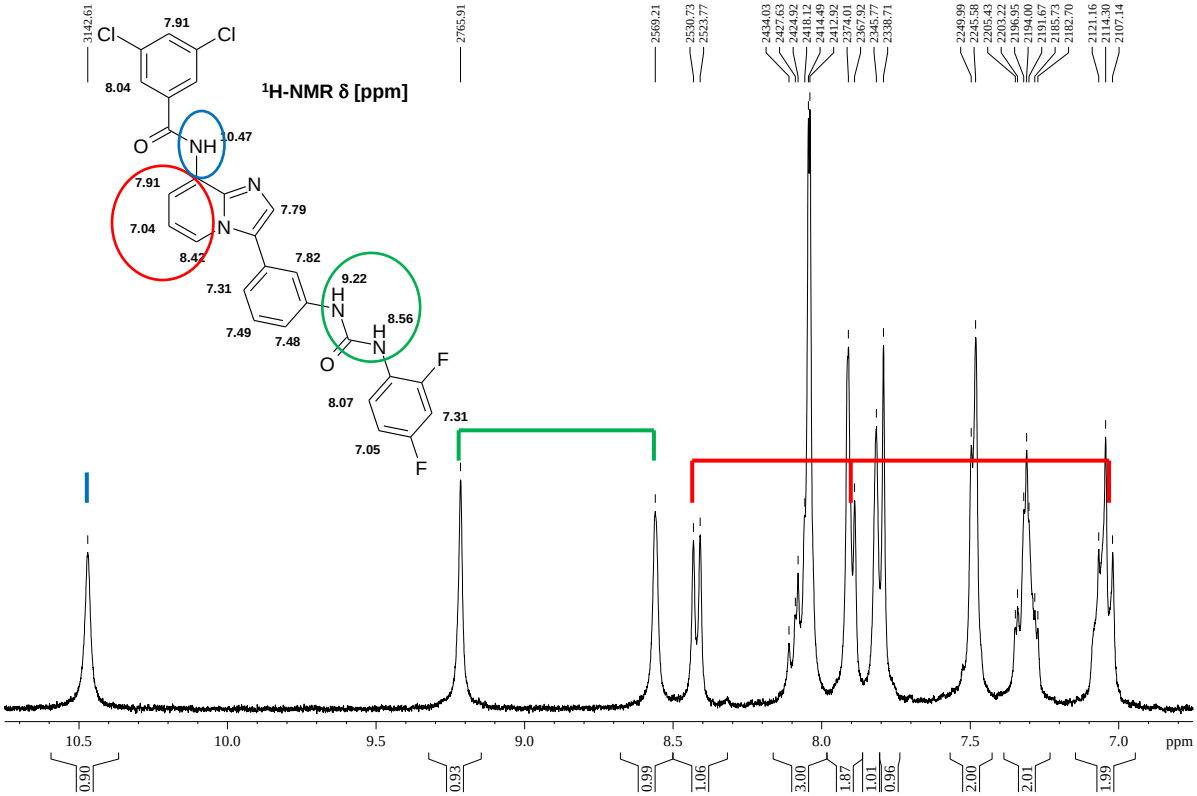


21. ábra. A **157** vegyület NMR spektrumainak értelmezése.

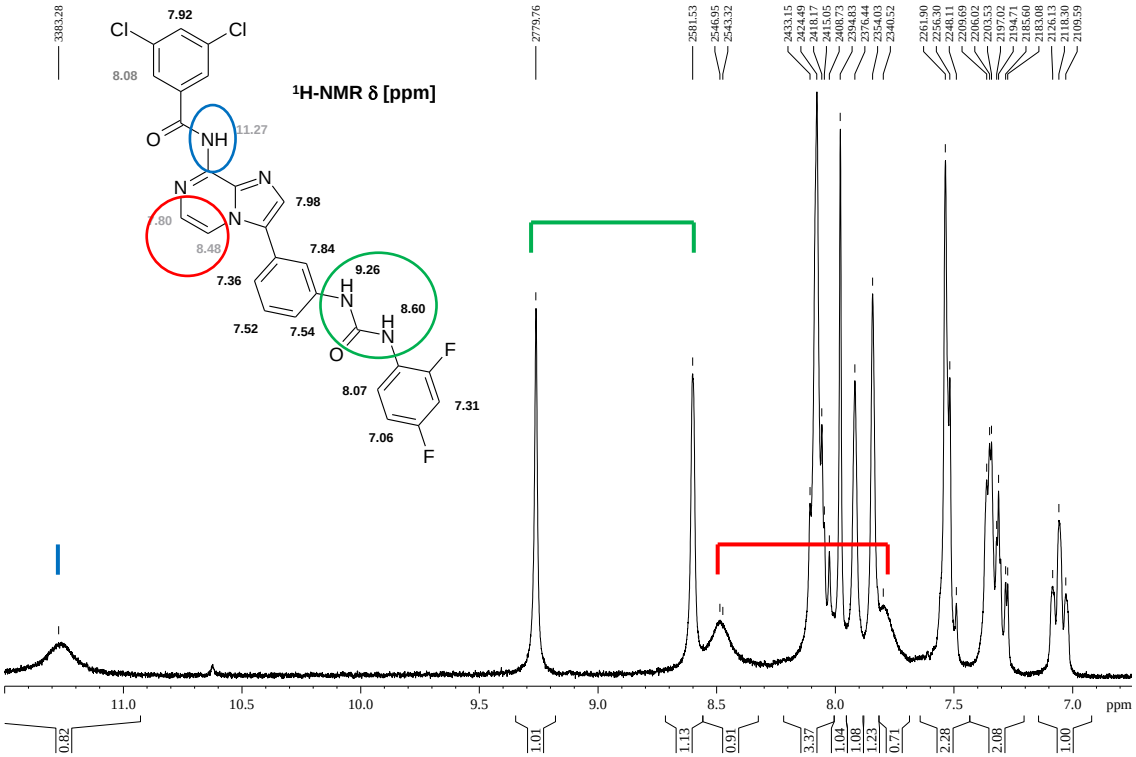


22. ábra. A **167** vegyület NMR spektrumainak értelmezése.

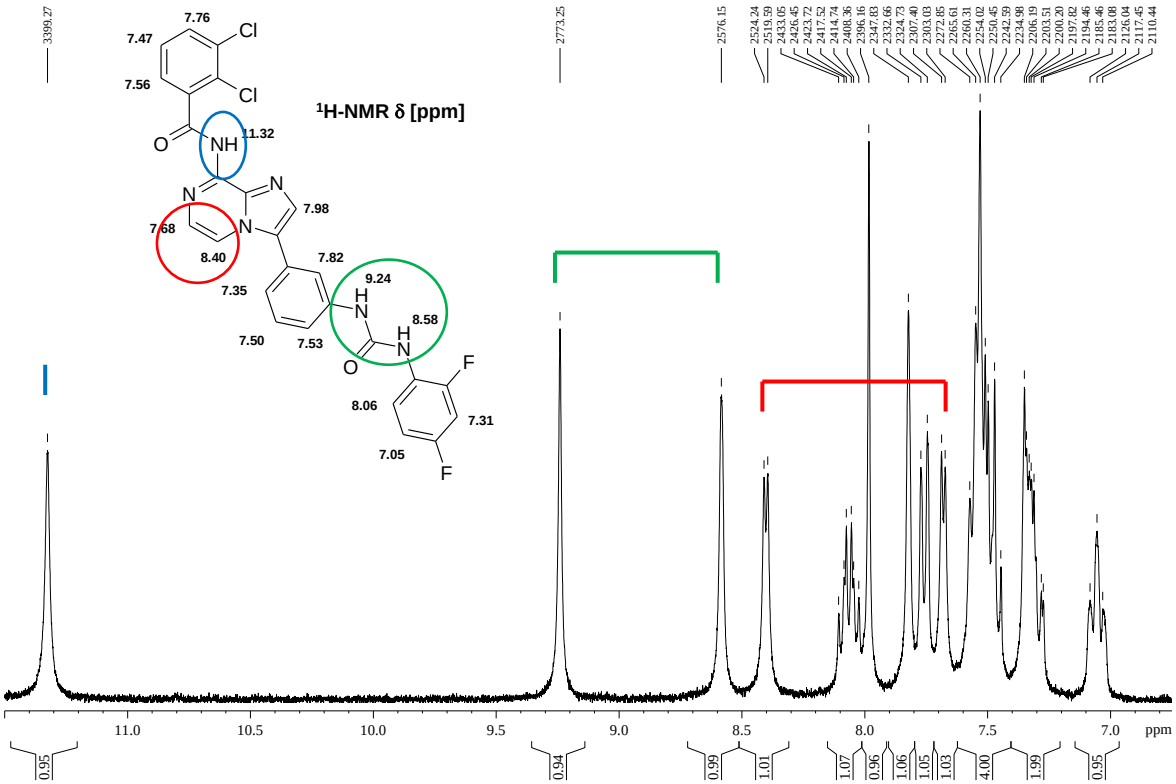
Az imidazo[1,2-*a*]pirazin származékok NMR vizsgálata során számos esetben tapasztaltuk a központi váz és az amid hidrogén jeleinek kiszélesedését az ^{1}H-NMR spektrumokon. A **61** és **157** vegyületek ^{1}H-NMR spektrumainak összehasonlításával jól látszik, hogy az imidazo[1,2-*a*]piridin származék (**61**) esetén a központi váz és az amid hidrogénjei éles jelet adnak (**23. ábra**, pirossal és kékkel jelölve), míg az imidazo[1,2-*a*]pirazin származék (**157**) esetében kiszélesedett jelek láthatóak (**24. ábra**, pirossal és kékkel jelölve). A minta hőmérsékletének emelésével (70 °C, 100 °C, 120 °C) a megfelelő jelek élesedése volt megfigyelhető. Ha az imidazo[1,2-*a*]pirazin gyűrűhöz 8-as helyzetben kapcsolódó benzamid molekularészen elektronegatív *orto* szubsztituens található (**155**), akkor az ^{1}H-NMR spektrumon a megfelelő hidrogének éles jelet adnak (**25. ábra**, pirossal jelölve).



23. ábra. Részlet a **61** vegyület ^{1}H-NMR spektrumából.



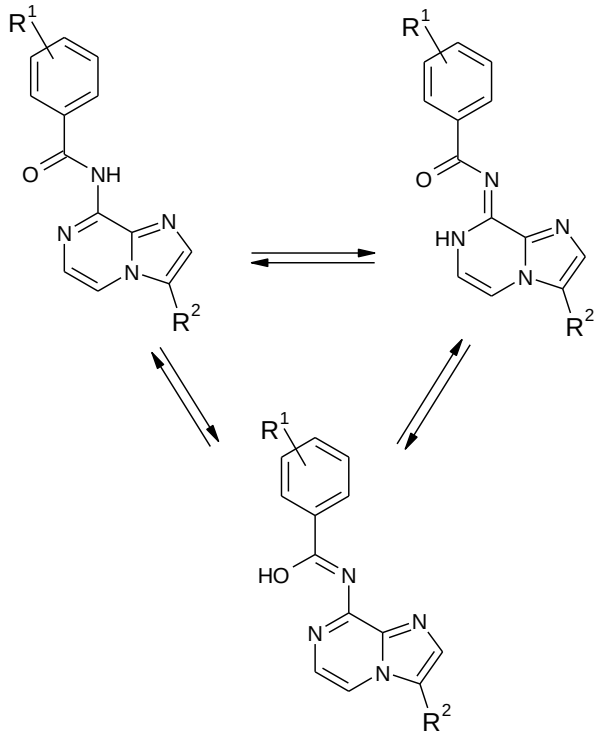
24. ábra. Részlet a **157** vegyület ^{1}H-NMR spektrumából.



25. ábra. Részlet a **155** vegyület ^{1}H-NMR spektrumából.

A jelenség hátterében az állhat, hogy az imidazo[1,2-*a*]pirazin származékok esetében egyensúly jöhet létre a különböző tautomer formák között (**26. ábra**). A tautomerek egymásba alakulása 30 °C-on lassú, így az érintett hidrogének kiszélesedett jelet adnak a spektrumon. A hőmérséklet emelésével a tautomerek egymásba alakulása gyorsul, így a megfelelő jelek élesednek a spektrumon.

Az NMR spektrumok alapján feltételezhető tautomer-egyensúly ugyanakkor alátámaszthatja azt a szintetikus tapasztalatot, hogy a 3-brómimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amin (**84**) 8-as helyzetű acilezését követően a Suzuki reakció körülményei között az amid kötés felhasad.



26. ábra. Az imidazo[1,2-*a*]pirazin származékok lehetséges tautomer formái.

6.3. A vegyületek vizsgálata

6.3.1. A vegyületek *in vitro* antiproliferatív hatása az A375P sejtvonalon

Az elkészült vegyületeink *in vitro* tumorgátló hatékonyságát a *BRAF(V600E)* mutáns A375P humán melanóma sejtvonalon vizsgáltuk. Referenciaanyagok alkalmazásával (sorafenib: A375P IC_{50} = 6,25 μM, vemurafenib: A375P IC_{50} = 0,37 μM) minden esetben validáltuk az elvégzett mérések megbízhatóságát. A vegyületeink több párhuzamos mérésben meghatározott IC_{50} értékeinek átlagát és szórását az alábbi táblázat tartalmazza.

1. táblázat. A vegyületek *in vitro* antiproliferatív hatása az A375P sejtvonalon.

	A375P IC_{50} (μM)			A375P IC_{50} (μM)			A375P IC_{50} (μM)	
No.	Átlag	Szórás	No.	Átlag	Szórás	No.	Átlag	Szórás
15	>30		**38**	25,02	0,60	**61**	>30	
16	>30		**39**	8,10	0,15	**62**	5,48	0,22
17	>30		**40**	4,12	0,55	**63**	2,87	0,32
18	>30		**41**	28,89	1,56	**64**	3,55	0,16
19	>30		**42**	4,14	0,05	**65**	2,60	0,54
20	>30		**43**	10,46	0,20	**66**	2,92	0,21
21	>30		**44**	>30		**67**	5,73	0,08
22	7,94	0,60	**45**	5,72	0,41	**68**	5,34	0,05
23	>30		**46**	5,95	1,47	**69**	2,88	0,26
24	8,04	0,60	**47**	20,30	0,36	**70**	2,93	0,08
25	7,34	1,23	**48**	>30		**71**	2,80	0,05
26	7,07	0,65	**49**	>30		**72**	>30	
27	6,35	0,18	**50**	>30		**73**	7,76	0,07
28	>30		**51**	>30		**74**	>30	
29	1,70	0,23	**52**	7,36	0,01	**75**	4,74	0,13
30	>30		**53**	15,88		**76**	12,46	2,47
31	>30		**54**	4,46	0,10	**77**	>30	
32	>30		**55**	4,29	1,01	**78**	>30	
33	21,28	1,44	**56**	3,01	0,12	**79**	16,37	0,54
34	>30		**57**	2,08	0,08	**80**	17,32	1,92
35	>30		**58**	2,32	0,10	**85**	>30	
36	9,47	0,62	**59**	>30		**86**	0,85	0,14
37	16,84	1,27	**60**	26,89		**87**	7,26	1,01

	A375P IC_{50} (μM)	
No.	Átlag	Szórás
88	0,46	0,04
89	0,64	0,12
90	1,21	0,17
91	2,94	0,72
92	0,34	0,05
93	4,09	0,24
94	2,27	0,06
95	0,75	0,09
96	2,08	0,06
97	7,04	0,75
98	8,32	0,61
99	2,13	0,00
100	1,41	0,57
101	13,75	1,28
102	0,43	0,17
103	2,73	0,15
104	0,82	0,14
105	10,06	1,54
106	3,84	0,57
107	1,54	0,12
108	1,16	0,27
109	0,45	0,06
110	23,28	4,63
111	0,90	0,12
112	1,15	0,05
113	0,89	0,10
114	1,29	0,02
115	0,98	0,10
116	0,49	0,04
117	1,08	0,00
118	0,56	0,02
119	1,16	0,00

	A375P IC_{50} (μM)	
No.	Átlag	Szórás
120	1,14	0,06
121	1,08	0,02
122	1,50	0,01
123	0,44	0,00
124	1,64	0,26
125	1,82	0,02
126	1,62	0,44
127	0,66	0,06
128	0,04	0,03
129	2,86	0,06
130	>30	
131	2,79	0,46
132	1,80	0,61
133	12,67	0,31
134	1,60	0,26
135	0,55	0,11
136	0,46	0,01
137	2,46	0,03
138	1,03	0,15
139	1,31	0,09
140	0,18	0,07
141	1,14	0,14
142	0,92	0,17
143	5,01	0,45
144	1,27	0,34
145	4,34	0,35
146	4,64	1,16
147	5,23	0,59
148	1,10	0,00
149	9,06	0,08
150	11,21	0,52
151	2,70	0,47

	A375P IC_{50} (μM)	
No.	Átlag	Szórás
152	3,00	0,52
153	1,99	0,26
154	5,82	1,04
155	0,17	0,03
156	1,89	0,89
157	0,06	0,02
158	1,55	0,20
159	0,39	0,06
160	1,98	0,70
161	3,75	0,49
162	0,44	0,12
163	2,73	0,15
164	0,11	0,00
165	0,41	0,01
166	0,80	0,03
167	0,95	0,17
168	3,79	0,31
169	0,12	0,10
170	1,41	0,05
171	1,94	0,14
172	0,03	0,01
173	1,28	0,06
174	1,16	0,13
175	0,56	0,08
176	1,75	0,07
177	0,01	0,00
178	0,06	0,02
180	>30	
181	>30	
182	20,17	1,63
183	3,71	0,21

6.3.2. A kiválasztott vegyületek *in vitro* antiproliferatív hatása az A549, H358, PC9, PC9-ER, HCT116 és HKE3 sejtvonalakon

Az Európai Unió által támogatott PRIMES (FP7-HEALTH-2010-278568) és Lungtarget (HEALTH-F2-2010-259770) pályázatok révén lehetőségünk volt néhány kiválasztott vegyület hatását megvizsgálni különböző tüdőkarcinóma és kolorektális karcinóma sejtvonalakon. Ezen mérésekkel arra kerestük a választ, hogy a vegyületek melanóma sejtvonalon mért potens antiproliferatív hatása különböző eredetű, illetve más genetikai háttérrel rendelkező sejtvonalak esetében is manifesztálódik-e. Az eredményeinket a **2.** és **3. táblázat** tartalmazza.

2. táblázat. A kiválasztott vegyületek *in vitro* antiproliferatív hatása különböző tüdőkarcinóma sejtvonalakon.

	A549 IC_{50} (μM)		H358 IC_{50} (μM)		PC9 IC_{50} (μM)		PC9-ER IC_{50} (μM)	
No.	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás
128	3,23	0,11	4,21	1,00	3,61	0,55	3,63	0,68
157	2,61	0,47	4,17	0,19	2,77	0,40	2,56	0,19
172	8,44	2,16	8,58	2,64	11,58	2,57	8,01	2,72
177	10,43	2,85	7,55	0,48	11,57	1,52	14,62	5,35

3. táblázat. A kiválasztott vegyületek *in vitro* antiproliferatív hatása különböző kolorektális karcinóma sejtvonalakon.

	HCT116 IC_{50} (μM)		HKE3 IC_{50} (μM)	
No.	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás
128	1,81	0,21	0,83	0,16
157	0,88	0,08	0,62	0,08
172	9,51	1,46	10,02	0,10
177	5,31	0,25	6,35	0,35

6.3.3. A kiválasztott vegyületek *in vitro* kinázgátló hatása B-Raf(wt) és B-Raf(V600E) kinázokon

A leghatékonyabb vegyületek esetében további vizsgálatokat végeztünk annak érdekében, hogy felderítsük azok hatásmechanizmusát. Mivel az A375P sejtvonal esetében a kóros sejtproliferáció hátterében a *BRAF* gén mutációja áll, kézenfekvő volt megvizsgálni a vegyületeink enzimgátló képességét a vad típusú és a V600E mutáns B-Raf fehérjén. Referenciaanyagként az ismert B-Raf-gátló vemurafenibet (B-Raf(wt) IC_{50} = 1,14 μM, B-Raf(V600E) IC_{50} = 0,28 μM) alkalmaztuk. A mérési eredményeinket a **4. táblázat** mutatja be.

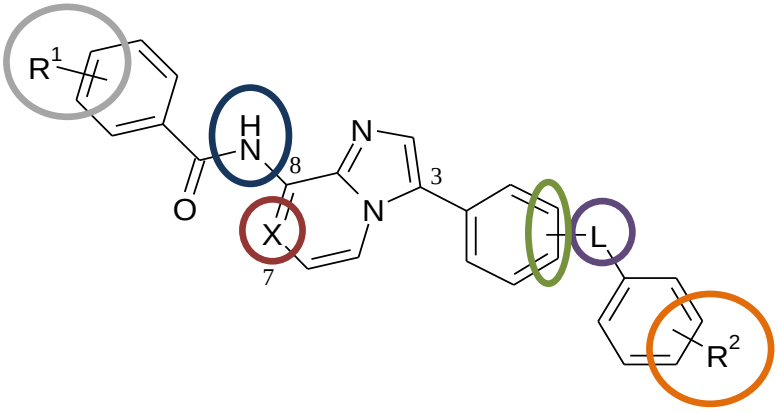
4. táblázat. A kiválasztott vegyületek *in vitro* enzimgátló hatása B-Raf(wt) és B-Raf(V600E) kinázokon.

	B-Raf(wt) IC_{50} (μM)	B-Raf(V600E) IC_{50} (μM)
No.	Átlag	Átlag
128	>12,5	>12,5
157	>12,5	>12,5
172	>12,5	>12,5
177	>12,5	>12,5
178	>12,5	5,01

7. MEGBESZÉLÉS

A szerkezet-hatás összefüggések könnyebb értelmezése érdekében a 7.3. fejezetben röviden összefoglalt biológai eredményeket ebben a fejezetben vegyületcsoportonként részletesen újra tárgyalom. A vegyületek számozása a 5.2. fejezetben bemutatott szintézisutak alapján tematikusan és nem a vegyületek elkészülésének sorrendjében történt. Így bizonyos származékokról később/korábban teszek említést a Megbeszélés fejezeten belül, mint az a sorszáma alapján várható volna.

Az alábbi ábra azt szemlélteti, hogy milyen változtatásokat végeztem annak érdekében, hogy minél jobban felderítsem, a vegyületek mely részeinek van szerepe az antiproliferatív hatás kialakításában.



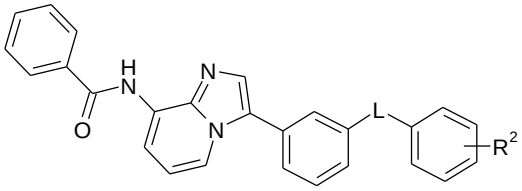
27. ábra. Az előállított vegyületek általános szerkezete.

A vizsgált változtatások a következők voltak (**27. ábrán** balról jobbra haladva):

- a benzoilcsoport szubsztituense(i) (R^1),
- a központi vázhoz 8-as helyzetben kapcsolódó aminocsoport szubsztitúciója,
- a központi váz 7-es pozíciójában szén vagy nitrogén található,
- a központi vázhoz 3-as helyzetben kapcsolódó benzolgyűrű *meta* vagy *para* helyzetben szubsztituált,
- a linker (L) csoport (amid vagy karbamid),
- a linkerhez kapcsolódó benzolgyűrű szubsztituense(i) (R^2).

Kutatási munkám kiindulópontjaként olyan diarilamid (**21-36**) és diarilkarbamid (**52-58**) származékokat állítottam elő, melyek imidazo[1,2-*a*]piridin-vázat tartalmaznak. Az **5. táblázatban** látható, hogy a diarilamid vegyületek (**21-36**) nagy része egyáltalán nem, vagy csak mérsékelten gátolja a melanóma sejtek osztódását, kivéve a **29** vegyület, ami 1,70 μM-os IC_{50} értékkel rendelkezik. A megfelelő amid és karbamid analógok hatékonyságát összehasonlítva (**23-53**, **28-55**, **31-58**) megállapítható, hogy a karbamid származékok általánosságban jobb hatást mutattak az A375P sejteken. Kivételt képez a **29-56** vegyületpár, mert itt az amid származék valamivel hatásosabbnak bizonyult.

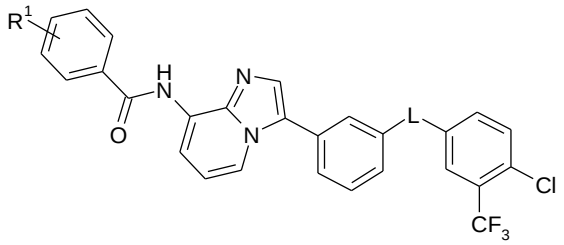
5. táblázat. 21-36 és **52-58** vegyületek antiproliferatív hatása az A375P melanóma sejtvonalon.



No.	L	R^2	A375P IC_{50} (μM)
21	-NH-CO-	H	>30
22	-NH-CO-	3,5-diF	7,94
23	-NH-CO-	2,3-diCl	>30
24	-NH-CO-	3-Cl-4-F	8,04
25	-NH-CO-	3,5-diCl-4-F	7,34
26	-NH-CO-	3-Cl-4-CH_3	7,07
27	-NH-CO-	4-Br	6,35
28	-NH-CO-	3-CF_3	>30
29	-NH-CO-	4-CF_3	1,70
30	-NH-CO-	4-F-3-CF_3	>30
31	-NH-CO-	4-Cl-3-CF_3	>30
32	-NH-CO-	3-OCF_3	>30
33	-NH-CO-	4-OCF_3	21,28
34	-NH-CO-	2,5-diCH_3	>30
35	-NH-CO-	3,5-diCH_3	>30
36	-NH-CO-	3,4-diOCH_3	9,47
52	-NH-CO-NH-	3-Cl	7,36
53	-NH-CO-NH-	2,3-diCl	15,88
54	-NH-CO-NH-	3,4-diCl	4,46
55	-NH-CO-NH-	3-CF_3	4,29
56	-NH-CO-NH-	4-CF_3	3,01
57	-NH-CO-NH-	3,5-bisCF_3	2,08
58	-NH-CO-NH-	4-Cl-3-CF_3	2,32

Az imidazo[1,2-*a*]piridin származékok esetében azt is vizsgáltam, hogy az R^1 szubsztituens hogyan befolyásolja az antiproliferatív hatást (**6. táblázat**). A diarilamid vegyületeknél (**31**, **42**, **47**, **51**) azt tapasztaltam, hogy az R^1 szubsztituens változtatásával a vegyületek melanóma sejtvonalon mért IC_{50} értéke is változik. Ezzel ellentétben a vizsgált diarilkarbamid származékok (**58**, **66**, **70**) lényegében megegyező hatékonysággal gátolták a sejtek osztódását.

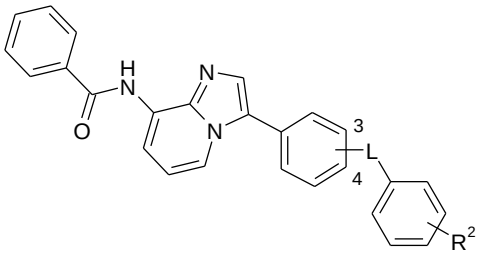
6. táblázat. 31, **42**, **47**, **51**, **58**, **66** és **70** vegyületek antiproliferatív hatása az A375P melanóma sejtvonalon.



No.	R^1	L	A375P IC_{50} (μM)
31	H	-NH-CO-	>30
42	3-Cl-4-F	-NH-CO-	4,14
47	3,5-diCl-4-F	-NH-CO-	20,30
51	3-CF_3	-NH-CO-	>30
58	H	-NH-CO-NH-	2,32
66	3-Cl-4-F	-NH-CO-NH-	2,92
70	3,5-diCl-4-F	-NH-CO-NH-	2,93

Elkészítettem néhány olyan származékot is, melyekben az imidazo[1,2-*a*]piridin-vázhoz kapcsolódó benzolgyűrűn nem 3-as (*meta*), hanem 4-es (*para*) pozícióban van a linker csoport. Így lehetőségem nyílt arra, hogy megvizsgáljam a linker csoport helyzetének a szerepét is. Az alábbi táblázatban (**7. táblázat**) lévő analógok összehasonlításával látható, hogy a linker csoport 3-asból 4-es helyzetbe való áthelyezése bizonyos esetekben javítja a hatást, míg más esetekben rontja vagy nem okoz változást a sejtekre gyakorolt hatásban. Így ebben a kérdésben nem vonható le egyértelmű következtetés.

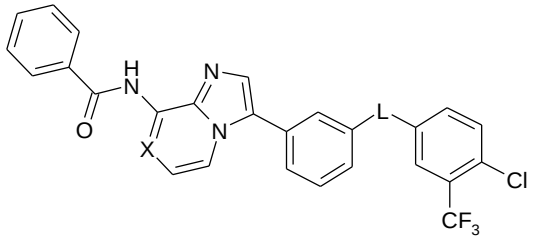
7. táblázat. Linker csoport helyzetének szerepe a vegyületek antiproliferatív hatására.



No.	L	Pozíció	R^2	A375P IC_{50} (μM)
21	-NH-CO-	3	H	>30
73	-NH-CO-	4	H	7,76
28	-NH-CO-	3	3-CF_3	>30
76	-NH-CO-	4	3-CF_3	12,46
29	-NH-CO-	3	4-CF_3	1,70
77	-NH-CO-	4	4-CF_3	>30
31	-NH-CO-	3	4-Cl-3-CF_3	>30
78	-NH-CO-	4	4-Cl-3-CF_3	>30
53	-NH-CO-NH-	3	2,3-diCl	15,88
79	-NH-CO-NH-	4	2,3-diCl	16,37
58	-NH-CO-NH-	3	4-Cl-3-CF_3	2,32
80	-NH-CO-NH-	4	4-Cl-3-CF_3	17,32

Annak érdekében, hogy a váz szerepét tisztázzam, olyan imidazo[1,2-*a*]pirazin származékokat állítottam elő, melyek ugyanazokat a szubsztituenseket hordozzák, mint a megfelelő imidazo[1,2-*a*]piridin analógok. A **8. táblázatban** látható, hogy míg az imidazo[1,2-*a*]piridin származék **31** gyakorlatilag nem hatott a melanóma sejtekre, addig az imidazo[1,2-*a*]pirazin analóg **125** jelentősen erősebb antiproliferatív hatással bír (IC_{50} = 1,82 μM). A karbamid származékok (**58**, **170**) esetében a váz 7-es pozíciójában levő nitrogén jelenléte csak mérsékelten befolyásolta a hatást.

8. táblázat. 31, **125**, **58** és **170** vegyületek antiproliferatív hatása az A375P melanóma sejtvonalon.

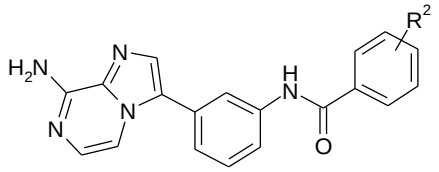


No.	X	L	A375P IC_{50} (μM)
31	C	-NH-CO-	>30
125	N	-NH-CO-	1,82
58	C	-NH-CO-NH-	2,32
170	N	-NH-CO-NH-	1,41

Az eddigi eredmények tükrében úgy láttam, hogy érdemes az imidazo[1,2-*a*]pirazin-vázas vegyületeket részletesebben is megvizsgálni, így további származékokat állítottam elő az 6.2. fejezetben ismertetett szintézisúton.

A **9. táblázatban** látható vegyületek esetében az R^2 szubsztituenst változtattam úgy, hogy közben az imidazo[1,2-*a*]pirazin-váz 8-as helyzetében levő aminocsoport változatlan maradt. A **86-107** vegyületek összehasonlításakor egyértelműen kiderül, hogy a terminális benzamid-csoporton található R^2 szubsztituens jelentősen befolyásolja az antiproliferatív hatást. A szubsztituálatlan benzamid-csoportot tartalmazó vegyület szubmikromólos IC_{50} értékkel rendelkezik (**86** IC_{50} = 0,85 μM). Emellett a 3,5-difluor (**88**), 2,3-diklór (**89**), 4-fluor-3-klór (**92**), 4-bróm (**95**), 4-trifluormetoxi (**102**) illetve 3,5-dimetil (**104**) szubsztituenseket tartalmazó vegyületek voltak a legaktívabbak ebben a sorozatban. Összehasonlítva a 3,5-diszubsztituált analógok (**88**, **91**, **98**, **104**) hatását, az alábbi aktivitás sorrendet lehet felállítani: 3,5-diF > 3,5-diCH_3 > 3,5-diCl > 3,5-biszCF_3. A diklór vegyületek (**89-91**) vizsgálata során azt tapasztaltam, hogy ha a 3-as helyzetű klór mellett a második klór 2-es helyett 4-es vagy 5-ös helyzetben van, akkor gyengül a hatás. A trifluormetil szubsztituens esetén a 3-as pozíció kedvezőbb, mint a 4-es (**96-97**). Ezzel szemben a trifluormetoxi szubsztituens 3-asból 4-es pozícióba történő áthelyezése esetén jelentősen erősebb hatás mérhető (**101-102**).

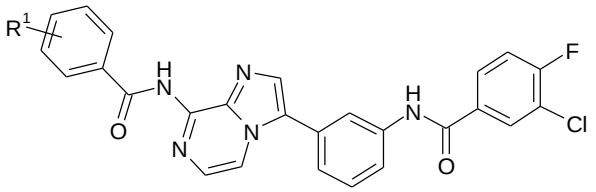
9. táblázat. 86-107 vegyületek antiproliferatív hatása az A375P melanóma sejtvonalon.



No.	R^2	A375P IC_{50} (μM)
86	H	0,85
87	2,4-diF	7,26
88	3,5-diF	0,46
89	2,3-diCl	0,64
90	3,4-diCl	1,21
91	3,5-diCl	2,94
92	3-Cl-4-F	0,34
93	3,5-diCl-4-F	4,09
94	3-Cl-4-CH_3	2,27
95	4-Br	0,75
96	3-CF_3	2,08
97	4-CF_3	7,04
98	3,5-biszCF_3	8,32
99	4-F-3-CF_3	2,13
100	4-Cl-3-CF_3	1,41
101	3-OCF_3	13,75
102	4-OCF_3	0,43
103	2,5-diCH_3	2,73
104	3,5-diCH_3	0,82
105	2-CH_3-3-OCH_3	10,06
106	3,4-diOCH_3	3,84
107	3,4,5-triOCH_3	1,54

Mivel a **92** vegyület mutatta a legpotensebb antiproliferatív hatást az előző szériában (IC_{50} = 0,34 μM), így ebből további 8-benzoilamino származékokat állítottam elő (**108-124**), hogy feltérképezzem az imiazo[1,2-*a*]pirazin-váz 8-as helyzetében lévő aminocsoport szubsztituálásának és az R^1 szubsztituensnek a hatását az antiproliferatív aktivitásra. A **10. táblázatban** található eredmények alapján megállapítható, hogy ugyan a benzoilcsoport bevezetése nem tudta tovább fokozni a biológiai hatást a 8-amino vegyülethez (**92**) képest, de majdnem mindegyik vegyület melanóma sejteken mért IC_{50} értéke az 1 μM körüli vagy alatti tartományba esik. A **110-112** vegyületeket összehasonlítva látható, hogy ha ezen a benzolgyűrűn a 3-as helyzetű klór mellett 2-es helyzetben található egy második klór, akkor az a hatás jelentős csökkenéséhez vezet.

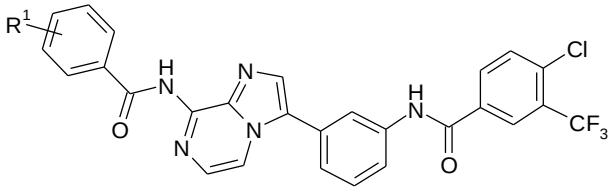
10. táblázat. 108-124 vegyületek antiproliferatív hatása az A375P melanóma sejtvonalon.



No.	R^1	A375P IC_{50} (μM)
108	H	1,16
109	3,5-diF	0,45
110	2,3-diCl	23,28
111	3,4-diCl	0,90
112	3,5-diCl	1,15
113	3-Cl-4-F	0,89
114	3,5-diCl-4-F	1,29
115	3-Cl-4-CH_3	0,98
116	4-Br	0,49
117	3-CF_3	1,08
118	4-CF_3	0,56
119	3,5-biszCF_3	1,16
120	4-F-3-CF_3	1,14
121	4-Cl-3-CF_3	1,08
122	3-OCF_3	1,50
123	4-OCF_3	0,44
124	3,5-diCH_3	1,64

A sorafenibben is előforduló 4-klór-3-(trifluormetil)fenil molekularészt tartalmazó **100** vegyületből (IC_{50} = 1,41 μM) is előállítottam a megfelelő 8-benzoilamino származékokat (**125-140**, **11. táblázat**). Ebben az esetben azt tapasztaltam, hogy a benzoilcsoport jelenléte javíthatja a hatást a **100** vegyülethez képest különösen, ha 3,4-diklór (**127**), 3,5-diklór (**128**), 3,5-bisz(trifluormetil) (**135**), 4-fluor-3-(trifluormetil) (**136**) vagy 3,5-dimetil (**140**) szubsztituensek vannak rajta. Ezen származékok közül a **128** vegyület mutatta a legerősebb antiproliferatív hatást, 0,04 μM-os IC_{50} értékkel. A **127**, **129** és **131** vegyületeket összehasonlítva az látszik, hogy a 4-es helyzetben előnyösebb a klór, mint a fluor vagy metil szubsztituens. Az egyik klóratom áthelyezése 4-esből 5-ös pozícióba (**127-128**) egy nagyságrenddel javította a hatást. A 3,5-diszubsztituált származékok (**126**, **128**, **135**, **140**) összehasonlításával megállapítható, hogy a diklór szubsztitúció a legelőnyösebb (3,5-diCl > 3,5-diCH_3 > 3,5-biszCF_3 > 3,5-diF).

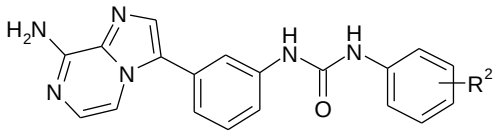
11. táblázat. 125-140 vegyületek antiproliferatív hatása az A375P melanóma sejtvonalon.



No.	R^1	A375P IC_{50} (μM)
125	H	1,82
126	3,5-diF	1,62
127	3,4-diCl	0,66
128	3,5-diCl	0,04
129	3-Cl-4-F	2,86
130	3,5-diCl-4-F	>30
131	3-Cl-4-CH_3	2,79
132	4-Br	1,80
133	3-CF_3	12,67
134	4-CF_3	1,60
135	3,5-biszCF_3	0,55
136	4-F-3-CF_3	0,46
137	4-Cl-3-CF_3	2,46
138	3-OCF_3	1,03
139	4-OCF_3	1,31
140	3,5-diCH_3	0,18

Az imidazo[1,2-*a*]pirazin-vázas diarilkarbamid származékok antiproliferatív hatását a **12-14. táblázatokban** foglalom össze. Első lépésben, hogy feltérképezzem a terminális benzolgyűrű szubsztituenseinek szerepét, olyan vegyületeket állítottam elő (**141-152**), melyekben az imidazo[1,2-*a*]pirazin-váz 8-as helyzetében levő aminocsoport változatlan maradt (**12. táblázat**). Ezen vegyületek közül a 2,4-difluor származék (**142**) mutatta a legerősebb hatást (IC_{50} = 0,92 μM). A **143-145** vegyületek összehasonlításával megfigyelhető, hogy a 3-klór származékhoz képest a klór mellett egy 4-es helyzetű fluoratom jelenléte nem befolyásolta jelentősen az aktivitást, míg egy további klóratom jelenléte 2-es pozícióban fokozta a hatást. A trifluormetil-csoport esetén kevésbé kedvező, ha az 3-as pozícióban (**147**, **148**) található, és egy további klóratom jelenléte 4-es helyzetben (**150**) tovább rontja a hatást.

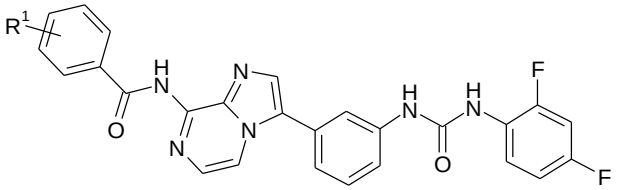
12. táblázat. 141-152 vegyületek antiproliferatív hatása az A375P melanóma sejtvonalon.



No.	R^2	A375P IC_{50} (μM)
141	H	1,14
142	2,4-diF	0,92
143	3-Cl	5,01
144	2,3-diCl	1,27
145	3-Cl-4-F	4,34
146	4-Br	4,64
147	3-CF_3	5,23
148	4-CF_3	1,10
149	3,5-biszCF_3	9,06
150	4-Cl-3-CF_3	11,21
151	4-CH_3	2,70
152	4-OCH_3	3,00

A legaktívabb diarilkarbamid származékból (**142**, IC_{50} = 0,92 μM) előállított 8-benzoilamino származékok (**153-169**) IC_{50} értékeit a **13. táblázat** tartalmazza. Ebben a szériában a 3,5-diklór vegyület (**157**) bizonyult a leghatékonyabbnak (IC_{50} = 0,06 μM). A kiindulási **142** vegyületnél erősebb hatást mutattak továbbá azok a származékok, melyek 2,3-diklór (**155**), 4-fluor-3,5-diklór (**159**), 3-trifluormetil (**162**), 3,5-bisz(trifluormetil) (**164**), 4-fluor-3-trifluormetil (**165**), 4-klór-3-trifluormetil (**166**) vagy 3,5-dimetil (**169**) szubsztituensekkel rendelkeznek.

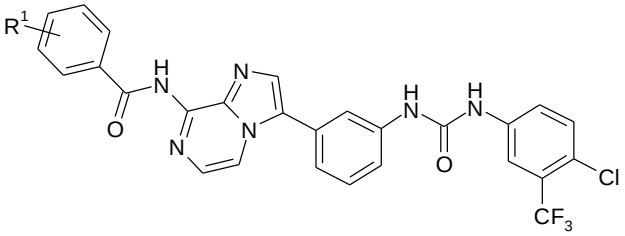
13. táblázat. 153-169 vegyületek antiproliferatív hatása az A375P melanóma sejtvonalon.



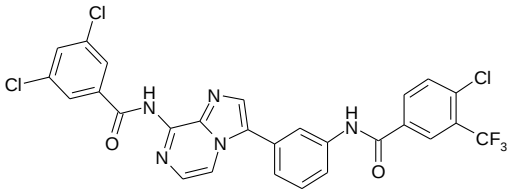
No.	R^1	A375P IC_{50} (μM)
153	H	1,99
154	3,5-diF	5,82
155	2,3-diCl	0,17
156	3,4-diCl	1,89
157	3,5-diCl	0,06
158	3-Cl-4-F	1,55
159	3,5-diCl-4-F	0,39
160	3-Cl-4-CH_3	1,98
161	4-Br	3,75
162	3-CF_3	0,44
163	4-CF_3	2,73
164	3,5-biszCF_3	0,11
165	4-F-3-CF_3	0,41
166	4-Cl-3-CF_3	0,80
167	3-OCF_3	0,95
168	4-OCF_3	3,79
169	3,5-diCH_3	0,12

A 4-klór-3-(trifluormetil)fenil csoportot tartalmazó vegyületből (**150**, IC_{50} = 11,21 μM) szintén előállítottam a megfelelő 8-benzoilamino analógokat (**170-178**, **14. táblázat**). A benzoilcsoport bevitele ebben az esetben kiemelkedően javította az antiproliferatív hatást a kiindulási **150** vegyülethez képest. Így több olyan származékot is sikerült azonosítani (**172**, **177**, **178**), melyek 100 nM alatti IC_{50} értékkel rendelkeznek.

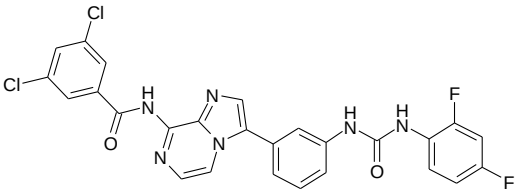
14. táblázat. 170-178 vegyületek antiproliferatív hatása az A375P melanóma sejtvonalon.



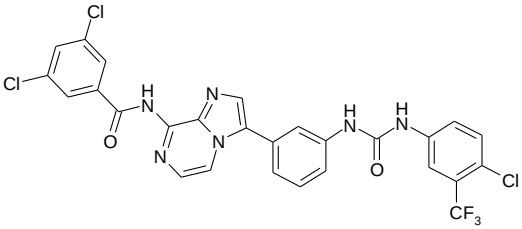
No.	R^1	A375P IC_{50} (μM)
170	H	1,41
171	3,5-diF	1,94
172	3,5-diCl	0,03
173	3-Cl-4-F	1,28
174	3-Cl-4-CH_3	1,16
175	3-CF_3	0,56
176	4-CF_3	1,75
177	3,5-biszCF_3	0,01
178	4-F-3-CF_3	0,06



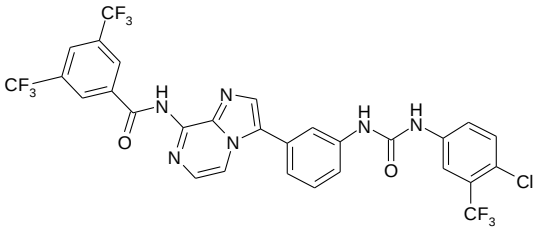
128



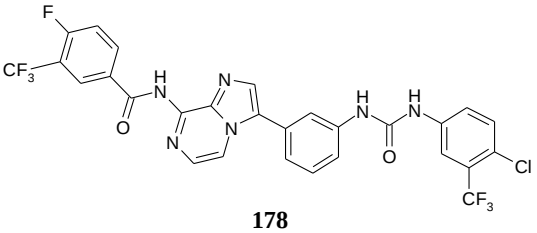
157



172



177

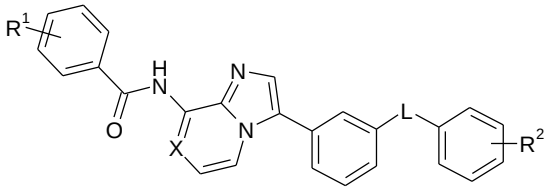


178

28. ábra. A kutatás során előállított leghatékonyabb vegyületek (**128**, **157**, **172**, **177**, **178**) szerkezete.

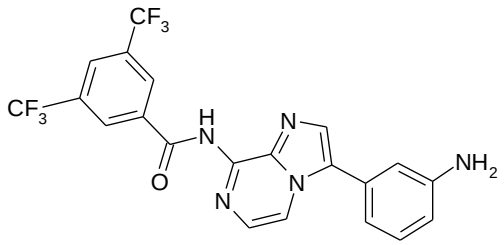
Miután meghatároztam, melyek a leghatékonyabb származékok az eddig előállított vegyületek közül (**28. ábra**), elkészítettem azok imidazo[1,2-*a*]piridin analógjait, hogy igazoljam a váz nitrogén biológiai hatásra kifejtett szerepét. A **15. táblázatban** szereplő vegyületpárok (**128-37**, **157-61**, **172-62**, **177-71**) összehasonlításával jól látható, hogy ha a központi váz 7-es pozíciójában levő nitrogént széntre cseréljük, a hatékonyság drasztikusan csökken.

15. táblázat. 128-31, **157-61**, **172-62**, **177-71** vegyületek antiproliferatív hatása az A375P melanóma sejtvonalon.



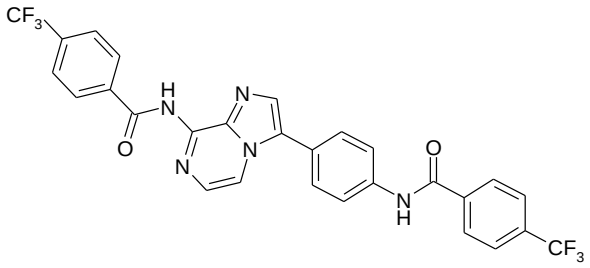
No.	R^1	X	L	R^2	A375P IC_{50} (μM)
128	3,5-diCl	N	-NH-CO-	4-Cl-3-CF_3	0,04
37	3,5-diCl	C	-NH-CO-	4-Cl-3-CF_3	16,84
157	3,5-diCl	N	-NH-CO-NH-	2,4-diF	0,06
61	3,5-diCl	C	-NH-CO-NH-	2,4-diF	>30
172	3,5-diCl	N	-NH-CO-NH-	4-Cl-3-CF_3	0,03
62	3,5-diCl	C	-NH-CO-NH-	4-Cl-3-CF_3	5,48
177	3,5-biszCF_3	N	-NH-CO-NH-	4-Cl-3-CF_3	0,01
71	3,5-biszCF_3	C	-NH-CO-NH-	4-Cl-3-CF_3	2,80

Az eddigi eredmények alapján látható, hogy a linker illetve a terminális benzolgyűrű szubsztituenseinek változtatása milyen hatással van a biológiai aktivitásra. Azt azonban eddig még nem vizsgáltam, hogy ezek hiányában is létrejön-e a proliferációgátló hatás. Ezért egy olyan vegyületet is előállítottam, mely a leghatékonyabb származékon (**177**) is megtalálható 3,5-bisz(trifluormetil)benzoil csoport mellett az imidazo[1,2-*a*]pirazin-váz 3-as helyzetében 3-aminofenil csoportot tartalmaz (**181**, **29. ábra**). Ennek előállítására új szintézisutat kellett kidolgoznom, melyet az 6.2.2. fejezetben ismertettem (**12. ábra**). Az A375P sejteken történő vizsgálat azt mutatta, hogy ez a vegyület nem képes gátolni a melanóma sejtek osztódását (IC_{50} > 30 μM), vagyis a linker és az ahhoz kapcsolódó szubsztituált benzolgyűrű jelenléte esszenciális a hatáshoz.



29. ábra. 181 vegyület szerkezete.

A biológiailag aktív hatóanyagok tervezésekor fontos szempont, hogy az előállított vegyületek újdonságát, nem várt biológiai hatékonyságát alá tudjuk támasztani. Az általam előállított és vizsgált vegyületcsaládhoz legközelebb álló, ismert analóg szerkezetét a **30. ábra** mutatja. Ezt a vegyületet az 6.2.2. fejezetben ismertetett módon (**13. ábra**) előállítottam annak érdekében, hogy meg tudjuk vizsgálni a melanóma sejtekre kifejtett hatását. Azt tapasztaltam, hogy ugyan ez a vegyület is képes antiproliferatív hatást előidézni az A375P sejtvonalon (IC_{50} = 3,71 μM), azonban az általam előállított leghatékonyabb vegyületek két nagyságrenddel hatékonyabb gátlószernek bizonyultak.



30. ábra. Az irodalomban ismert imidazo[1,2-*a*]pirazin származék (**183**) szerkezete [69, 70].

Miután sikerült azonosítani olyan vegyületeket, melyek potens antiproliferatív hatással rendelkeznek a melanóma sejteken, célunk volt, hogy információt szerezzünk ezek hatásmechanizmusával kapcsolatban. A melanómás megbetegedések hátterében igen gyakran a B-Raf fehérje kóros működése áll, és az A375P sejtvonalban is azonosítható a *BRAF(V600E)* mutáció. Ezért fontosnak tartottam, hogy meghatározzuk a leghatékonyabb vegyületek (**128**, **157**, **172**, **177**, **178**) kinázgátló képességét B-Raf(wt) és B-Raf(V600E) fehérjéken. A **16. táblázatban** összefoglalt eredmények alapján

megállapítható, hogy ezek a vegyületek nem gátolják olyan mértékben a vizsgált kinázok működését, ami alátámasztaná a sejtosztódásra kifejtett potens gátló hatásukat. Így további vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy azonosítani tudjuk a vegyületcsalád lehetséges célmolekuláit.

16. táblázat. A kiválasztott vegyületek (**128**, **157**, **172**, **177**, **178**) antiproliferatív hatása az A375P melanóma sejtvonalon és enzimgátló hatása B-Raf(wt) és B-Raf(V600E) kinázokon.

	IC_{50} (μM)		
No.	A375P	B-Raf(wt)	B-Raf(V600E)
128	0,04	>12,5	>12,5
157	0,06	>12,5	>12,5
172	0,03	>12,5	>12,5
177	0,01	>12,5	>12,5
178	0,06	>12,5	5,01
vemurafenib	0,37	1,14	0,28

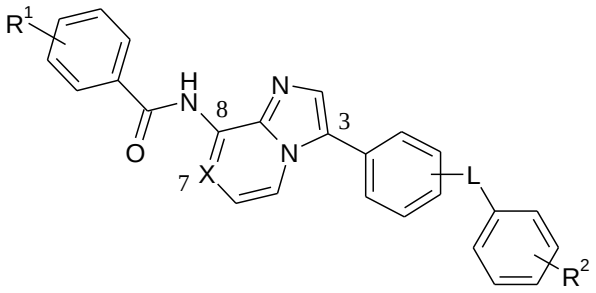
Lehetőségünk nyílt arra, hogy a legígéretesebb vegyületeket különböző tüdő (A549, H358, PC9, PC9-ER) és vastagbéltumor sejtvonalakon (HCT116, HKE3) is megvizsgáljuk. A **17. táblázat** adatai alapján azt feltételezhetjük, hogy ezek a vegyületek nem általános citotoxikus szerekként hatnak, mivel nagyságrendekkel hatékonyabban képesek gátolni a sejtek proliferációját a melanóma sejtvonal esetén, mint a vizsgált tüdőkarcinóma, illetve kolorektális karcinóma sejtvonalak esetében.

17. táblázat. A kiválasztott vegyületek (**128**, **157**, **172**, **177**) antiproliferatív hatása melanóma, tüdőkarcinóma és kolorektális karcinóma sejtvonalakon.

	IC_{50} (μM)						
No.	A375P	A549	H358	PC9	PC9-ER	HCT116	HKE3
128	0,04	3,23	4,21	3,61	3,63	1,81	0,83
157	0,06	2,61	4,17	2,77	2,56	0,88	0,62
172	0,03	8,44	8,58	11,58	8,01	9,51	10,02
177	0,01	10,43	7,55	11,57	14,62	5,31	6,35

8. KÖVETKEZTETÉSEK

Az előállított vegyületek A375P humán melanóma sejtvonalon mért IC_{50} értékei alapján az alábbi következtetések vonhatók le a szerkezet-hatás összefüggésekkel kapcsolatban:



31. ábra. Az elkészített vegyületek általános szerkezete.

- Az imidazo[1,2-*a*]piridin származékok esetében megállapítható, hogy:
  - az R^2 szubsztituensnek fontos szerepe van a hatás kialakításában,
  - a diarilkarbamid származékok általánosságban jobb proliferációgátló hatást mutattak, mint a diarilamid származékok,
  - az R^1 szubsztituens változtatása a diarilamid származékok esetében igen, a diarilkarbamid származékok esetében nem befolyásolta a biológiai aktivitást,
  - az imidazo[1,2-*a*]piridin-vázhoz 3-as helyzetben, közvetlenül kapcsolódó benzolgyűrűn található linker csoport elhelyezkedése (*meta* vagy *para*) a hatást bizonyos esetekben javítja, míg más esetekben rontja vagy nem befolyásolja.
- Az imidazo[1,2-*a*]pirazin származékok esetében megállapítható, hogy:
  - a linker (L) és az ahhoz kapcsolódó szubsztituált benzolgyűrű jelenléte elengedhetetlen a hatáshoz,
  - a megfelelő R^2 szubsztituens alkalmazása fontos a hatás eléréséhez,
  - a központi váz 8-as helyzetéhez kapcsolódó nitrogénen lévő benzoilcsoport jelenléte nem esszenciális az antiproliferatív hatás létrejöttéhez, de jelentősen javíthatja azt,

- a benzoilcsoport R^1 szubsztituenseit tekintve a leghatékonyabb vegyületek a 3,5-diklór, illetve a 3,5-bisz(trifluormetil) származékok közül kerültek ki,
- a linker kiválasztásának tekintetében nem vonható le egyértelmű következtetés, mind az amid, mind a karbamid származékok körében vannak kiemelkedően aktív vegyületek.

- A megfelelő imidazo[1,2-*a*]piridin és imidazo[1,2-*a*]pirazin származékok összehasonlításával megállapítható, hogy a váz 7-es pozíciójában levő nitrogénnek döntő szerepe van a biológiai hatás kialakításában.
- A **128**, **157**, **172**, **177** és **178** vegyületek mutatták a legerősebb proliferációgátló hatást (IC_{50} értékük rendre 0,04 μM, 0,06 μM, 0,03 μM, 0,01 μM és 0,06 μM).
- A legjobb vegyületek két nagyságrenddel hatékonyabbnak bizonyultak, mint az irodalomban ismert legközelebbi analóg (**183**).
- A kiemelt vegyületek egy nagyságrenddel erősebb proliferációgátló hatást mutattak a jelenleg melanóma ellen klinikumban alkalmazott vemurafenibnél.

Az *in vitro* biokémiai vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a kiemelt vegyületek nem a B-Raf kináz gátlásán keresztül fejtik ki a melanóma sejteken tapasztalt potens antiproliferatív hatást.

A tüdőkarcinóma, kolorektális karcinóma és melanóma sejtvonalakon mért eredmények összehasonlítása azt mutatja, hogy a kiemelt vegyületek szelektíven gátolják a melanóma sejtek osztódását a vizsgált 7 sejtvonal közül. Ebből az eredményből arra is következtethetünk, hogy a vegyületek nem általános citotoxikus hatással rendelkeznek.

9. ÖSSZEFOGLALÁS

A melanóma a bőr melanocitáiból kiinduló agresszív, rosszindulatú daganatos megbetegedés, melynek előfordulása világszerte növekvő tendenciát mutat. Mivel a jelenlegi terápiákkal szemben az esetek nagy részében rezisztencia alakul ki, ezért új hatóanyagok kifejlesztésére van szükség.

Doktori munkám során olyan imidazo[1,2-*a*]piridin- és imidazo[1,2-*a*]pirazin-vázas diarilamid vagy diarilkarbamid molekularészt tartalmazó vegyületek előállítását tűztem ki célul, melyek eddig nem voltak ismertek az irodalomban. Célom volt a vegyületek *in vitro* tumorgátló hatékonyságának vizsgálata alapján a vegyületcsalád szerkezet-hatás összefüggéseinek feltérképezése.

A megfelelő reakcióutak kidolgozásával 5-6 szintetikus lépésben sikerült előállítanom a tervezett vegyületeket a forgalomban kapható kiindulási anyagokból. Egy irodalomban ismert referenciaanyag (**183**) mellett 59 db imidazo[1,2-*a*]piridin és 94 db imidazo[1,2-*a*]pirazin származékot állítottam elő.

A vegyületek *in vitro* proliferációgátló hatását az A375P humán melanóma sejtvonalon vizsgáltuk. Az elvégzett kémiai változtatásokkal sikerült felderíteni, hogy mely szerkezeti elemeknek van kiemelkedő szerepe a hatás kialakításában. Az elkészült származékok közül a **128**, **157**, **172**, **177** és **178** vegyületek mutatták a legerősebb proliferációgátló hatást 0,06 μM alatti IC_{50} értékkel. A legjobb vegyületek két nagyságrenddel hatékonyabbnak bizonyultak, mint az irodalomban ismert legközelebbi szerkezeti analóg, valamint egy nagyságrenddel erősebb proliferációgátló hatással rendelkeztek a jelenleg melanóma ellen klinikumban alkalmazott vemurafenibnél.

A vizsgált vegyületek hatásmechanizmusa még nem tisztázott, az elvégzett *in vitro* biokémiai vizsgálatok alapján azt állapíthatjuk meg, hogy nem a B-Raf kináz gátlásán keresztül fejtik ki a megfigyelt proliferációgátló hatást.

Különböző eredetű, más genetikai háttérrel rendelkező sejtvonalakon történő vizsgálatok során azt tapasztaltuk, hogy a kiemelt vegyületek szelektíven gátolják a melanóma sejtek osztódását a vizsgált 7 sejtvonal közül, tehát feltételezhetjük, hogy nem általános citotoxikus hatással rendelkeznek.

10. SUMMARY

Melanoma is a malignant tumour that arises from the melanocytes of the skin. The number of new melanoma cases increases worldwide. Due to the emerging resistance against the currently used treatments, there is a need for the development of new therapies.

In the course of my PhD research I planned to synthesize imidazo[1,2-*a*]pyridine and imidazo[1,2-*a*]pyrazine based diarylamide and diarylurea derivatives, that have not been described in the literature yet. I aimed to investigate the structure-activity relationships of this compound family based on the *in vitro* antiproliferative activity of the compounds.

By developing the appropriate synthetic routes, the planned derivatives could be synthesized in 5-6 steps from commercially available reagents. Besides a known reference compound (**183**), 59 examples of imidazo[1,2-*a*]pyridine and 94 examples of imidazo[1,2-*a*]pyrazine derivatives have been prepared.

The *in vitro* antiproliferative activity of the compounds was measured on the A375P human malignant melanoma cell line. The applied chemical modifications allowed us to determine, which structural elements have crucial role in the efficacy. Out of the prepared derivatives, compounds **128**, **157**, **172**, **177** and **178** showed the most potent antiproliferative activity with IC_{50} values below 0.06 μM. The best compounds expressed superior activity compared to both the closest structural analogue described in the literature and to vemurafenib, a currently used therapeutic agent against melanoma.

The mechanism of action of the synthesized compound family has not been clarified yet. Although, according to the *in vitro* biochemical assay results, these molecules do not exert the observed antiproliferative effect *via* the inhibition of the B-Raf kinase.

By carrying out experiments on cell lines having different origin and genetic background, we discovered that our compounds can selectively inhibit the proliferation of melanoma cells from the tested 7 cell lines. Therefore it can be assumed, that these compounds do not act as general cytotoxic agents.

11. IRODALOMJEGYZÉK

[1] http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (2016. Január 10.)

[2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. (2015) Global Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin, 65: 87-108.

[3] http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_hosszu/h_wdsd001c.html?down=693 (2016. Január 10.)

[4] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. (2015) Cancer Statistics, 2015. CA Cancer J Clin, 65: 5-29.

[5] Meyskens FL, Farmer PJ, Anton-Culver H. (2004) Etiologic Pathogenesis of Melanoma: A Unifying Hypothesis for the Missing Attributable Risk. Clin Cancer Res, 10: 2581-2583.

[6] Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. (2005) Cutaneous melanoma. Lancet, 365: 687-701.

[7] Van 'T Veer LJ, Burgering BMT, Versteeg R, BOOT AJM, Ruiter DJ, Osanto S, Schrier PI, Bos JL. (1989) N-ras Mutations in Human Cutaneous Melanoma from Sun-Exposed Body Sites. Mol Cell Biol, 9: 3114-3116.

[8] Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JWC, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA. (2002) Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. Nature, 417: 949-954.

[9] Serrano M, Hannon GJ, Beach D. (1993) A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. Nature, 366: 704-707.

[10] Sherr CJ. (1998) Tumor surveillance via the ARF–p53 pathway. Genes Dev, 12: 2984-2991.

[11] Hussussian CJ, Struewing JP, Goldstein AM, Higgins PAT, Ally DS, Sheahan MD, Clark WH, Tucker MA, Dracopoli NC. (1994) Germline p16 mutations in familial melanoma. Nat Gen, 8: 15-21.

[12] Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. (2009) Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification, J Clin Oncol, 27: 6199-6206.

[13] Holmes D. (2014) The cancer that rises with the sun. Nature, 515: S110-S111.

[14] Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. (2005) Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer, 41: 45-60.

[15] Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, Melchi CF. (2005) Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur J Cancer, 41: 2040-2059.

[16] Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. (2005) Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. Eur J Cancer, 41: 28-44.

[17] Chen T, Hemminki K, Kharazmi E, Ji J, Sundquist K, Fallah M. (2014) Multiple primary (even in situ) melanomas in a patient pose significant risk to family members. Eur J Cancer, 50: 2659-2667.

[18] Johnson TM, Hamilton T, Lowe L. (1998) Multiple primary melanomas. J Am Acad Dermatol, 39: 422-427.

[19] DePry JL, Reed KB, Cook-Norris RH, Brewer JD. (2011) Iatrogenic immunosuppression and cutaneous malignancy. Clin Dermatol, 29: 602-613.

[20] Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. (2012) Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. BMJ, 345: e4757.

[21] Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, Bray F. (2013) International trends in the incidence of malignant melanoma 1953–2008 - are recent generations at higher or lower risk? Int J Cancer, 132: 385-400.

[22] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Colin Mathers C, Parkin DM. (2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer, 127: 2893-2917.

[23] http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html (2016. Január 10.)

[24] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer, 49: 1374-1403.

[25] DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. (2014) Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2014, CA Cancer J Clin, 64: 252-271.

[26] Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. (2009) Treatment of Metastatic Melanoma: An Overview. Oncology, 23: 488-496.

[27] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, Chen C, Zhang X, Vincent P, McHugh M, Cao Y, Shujath J, Gawlak S, Eveleigh D, Rowley B, Liu L, Adnane L, Lynch M, Auclair D, Taylor I, Gedrich R, Voznesensky A, Riedl B, Post LE, Bollag G, Trail PA. (2004) BAY 43-9006 Exhibits Broad Spectrum Oral Antitumor Activity and Targets the RAF/MEK/ERK Pathway and Receptor Tyrosine Kinases Involved in Tumor Progression and Angiogenesis, Cancer Res, 64: 7099–7109.

[28] Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, Schwartz B, Simantov R, Kelley S. (2006) Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. Nat Rev Drug Discov, 5: 835-844.

[29] Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. (2008) Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling, Mol Cancer Ther, 7: 3129-3140.

[30] Ott PA, Hamilton A, Min C, Safarzadeh-Amiri S, Goldberg L, Yoon J, Yee H, Buckley M, Christos PJ, Wright JJ, Polsky D, Osman I, Liebes L, Pavlick AC. (2010) A Phase II Trial of Sorafenib in Metastatic Melanoma with Tissue Correlates, PLoS ONE, 5: e15588.

[31] Bollag G, Hirth P, Tsai J, Zhang J, Ibrahim PN, Cho H, Spevak W, Zhang C, Zhang Y, Habets G, Burton EA, Wong B, Tsang G, West BL, Powell B, Shellooe R, Marimuthu A, Nguyen H, Zhang KYJ, Artis DR, Schlessinger J, Su F, Higgins B, Iyer R, D'Andrea K, Koehler A, Stumm M, Lin PS, Lee RJ, Grippo J, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, Chapman PB, Flaherty KT, Xu X, Nathanson KL, Nolop K. (2010) Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in *BRAF*-mutant melanoma. Nature, 467: 596-599.

[32] Bollag G, Tsai J, Zhang J, Zhang C, Ibrahim P, Nolop K, Hirth P. (2012) Vemurafenib: the first drug approved for *BRAF*-mutant cancer. Nat Rev Drug Discov, 11: 873-886.

[33] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA. (2011) Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med, 364: 2507-2516.

[34] Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, McArthur GA, Hutson TE, Moschos SJ, Flaherty KT, Hersey P, Kefford R, Lawrence D, Puzanov I, Lewis KD, Amaravadi RK, Chmielowski B, Lawrence HJ, Shyr Y, Ye F, Li J, Nolop KB, Lee RJ, Joe AK, Ribas A. (2012) Survival in BRAF V600–Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. N Engl J Med, 366: 707-714.

[35] McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB. (2014) Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol, 15: 323–332.

[36] Rheault TR, Stellwagen JC, Adjabeng GM, Hornberger KR, Petrov KG, Waterson AG, Dickerson SH, Mook RA, Laquerre SG, King AJ, Rossanese OW, Arnone MR, Smitheman KN, Kane-Carson LS, Han C, Moorthy GS, Moss KG, Uehling DE. (2013) Discovery of Dabrafenib: A Selective Inhibitor of Raf Kinases with Antitumor Activity against B−Raf-Driven Tumors. ACS Med Chem Lett, 4: 358-362.

[37] Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME,

Goodman V, Chapman PB. (2012) Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet, 380: 358-365.

[38] Trinh VA, Davis JE, Anderson JE, Kim KB. (2014) Dabrafenib Therapy for Advanced Melanoma. Ann Pharmacother, 48: 519-529.

[39] Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, Ludlam MJ, Stokoe D, Gloor SL, Vigers G, Morales T, Aliagas I, Liu B, Sideris S, Hoeflich KP, Jaiswal BS, Seshagiri S, Koeppen H, Belvin M, Friedman LS, Malek S. (2010) RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. Nature, 464: 431-436.

[40] Gibney GT, Messina JL, Fedorenko IV, Sondak VK, Smalley KSM. (2013) Paradoxical oncogenesis and the long term consequences of BRAF inhibition in melanoma. Nat Rev Clin Oncol, 10: 390-399.

[41] Gilmartin AG, Bleam MR, Groy A, Moss KG, Minthorn EA, Kulkarni SG, Rominger CM, Erskine S, Fisher KE, Yang J, Zappacosta F, Annan R, Sutton D, Laquerre SG. (2011) GSK1120212 (JTP-74057) Is an Inhibitor of MEK Activity and Activation with Favorable Pharmacokinetic Properties for Sustained In Vivo Pathway Inhibition. Clin Cancer Res, 17: 989-1000.

[42] Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, Demidov LV, Hassel JC, Rutkowski P, Mohr P, Dummer R, Trefzer U, Larkin JM, Utikal J, Dreno B, Nyakas M, Middleton MR, Becker JC, Casey M, Sherman LJ, Wu FS, Ouellet D, Martin AM, Patel K, Schadendorf D. (2012) Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med, 367: 107-114.

[43] Egen JG, Kuhns MS, Allison JP. (2002) CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. Nat Immunol, 3: 611-618.

[44] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. (2012) Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. Curr Opin Immunol, 24: 207-212.

[45] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. (2010) Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. N Engl J Med, 363: 711-723.

[46] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. (2011) Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. N Engl J Med, 364: 2517-2526.

[47] Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, White DE, Levy CL, Rosenberg SA, Phan GQ. CTLA-4 Blockade with Ipilimumab: Long-term Follow-up of 177 Patients with Metastatic Melanoma. Clin Cancer Res, 18: 2039-2047.

[48] Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. (2015) N Engl J Med, 372: 2521-2532.

[49] Larkin J, Chiarion‐Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez‐Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. (2015) Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med, 373: 23-34.

[50] Choi WK, Oh CH. (2009) Synthesis and Antiproliferative Activities of 1-Substituted-3-(3-chloro-5-methoxyphenyl)-4-pyridinylpyrazole Derivatives Against Melanoma Cell Line. Bull Korean Chem Soc, 30: 2027-2031.

[51] Choi WK, El-Gamal MI, Choi HS, Baek D, Oh CH. (2011) New diarylureas and diarylamides containing 1,3,4-triarylpyrazole scaffold: Synthesis, antiproliferative evaluation against melanoma cell lines, ERK kinase inhibition, and molecular docking studies. Eur J Med Chem, 46: 5754-5762.

[52] El-Gamal MI, Park YS, Chi DY, Yoo KH, Oh CH. (2013) New triarylpyrazoles as broad-spectrum anticancer agents: Design, synthesis, and biological evaluation. Eur J Med Chem, 65: 315-322.

[53] Nam BS, Kim H, Oh CH, Lee SH, Cho SJ, Sim TB, Hah JM, Kim DJ, Choi JH, Yoo KH. (2009) Aminoquinoline derivatives with antiproliferative activity against melanoma cell line. Bioorg Med Chem Lett, 19: 3517-3520.

[54] Koh EJ, El-Gamal MI, Oh CH, Lee SH, Sim T, Kim G, Choi HS, Hong JH, Lee S, Yoo KH. (2013) New diarylamides and diarylureas possessing 8-amino(acetamido)quinoline scaffold: Synthesis, antiproliferative activities against melanoma cell lines, kinase inhibition, and in silico studies. Eur J Med Chem, 70: 10-21.

[55] Jung MH, Kim H, Choi WK, El-Gamal MI, Park JH, Yoo KH, Sim TB, Lee SH, Baek D, Hah JM, Cho JH, Oh CH. (2009) Synthesis of pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine derivatives and their antiproliferative activity against melanoma cell line. Bioorg Med Chem Lett, 19: 6538-6543.

[56] Kim HJ, Jung MH, Kim H, El-Gamal MI, Sim TB, Lee SH, Hong JH, Hah JM, Cho JH, Choi JH, Yoo KH, Oh CH. (2010) Synthesis and antiproliferative activity of

pyrrolo[3,2-*b*]pyridine derivatives against melanoma. Bioorg Med Chem Lett, 20: 413-417.

[57] Lee J, Kim H, Yu H, Chung JY, Oh CH, Yoo KH, Sim T, Hah JM. (2010) Discovery and initial SAR of pyrimidin-4-yl-1*H*-imidazole derivatives with antiproliferative activity against melanoma cell lines, Bioorg. Med. Chem. Lett. 20: 1573-1577.

[58] Yu H, Jung Y, Kim H, Lee J, Oh CH, Yoo KH, Sim T, Hah JM. (2010) 1,4-Dihydropyrazolo[4,3-*d*]imidazole phenyl derivatives: A novel type II Raf kinase inhibitors. Bioorg Med Chem Lett, 20: 3805-3808.

[59] Lee J, Nam BS, Kim H, Oh CH, Lee SH, Cho SJ, Sim TB, Hah JM, Kim DJ, Tae J, Yoo KH. (2010) Synthesis of aminoquinazoline derivatives and their antiproliferative activities against melanoma cell line. Bioorg Med Chem Lett, 20: 5722-5725.

[60] Kim MH, Kim M, Yu H, Kim H, Yoo KH, Sim T, Hah JM. (2011) Structure based design and syntheses of amino-1*H*-pyrazole amide derivatives as selective Raf kinase inhibitors in melanoma cells. Bioorg Med Chem, 19: 1915-1923.

[61] El-Gamal MI, Jung MH, Lee WS, Sim T, Yoo KH, Oh CH. (2011) Design, synthesis, and antiproliferative activity of new 1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine derivatives against melanoma cell lines. Eur J Med Chem, 46: 3218-3226.

[62] Jung MH, El-Gamal MI, Abdel-Maksoud MS, Sim T, Yoo KH, Oh CH. (2012) Design, synthesis, and antiproliferative activity of new 1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine derivatives against melanoma cell lines. Part 2. Bioorg Med Chem Lett, 22: 4362-4367.

[63] Kim HJ, Cho HJ, Kim H, El-Gamal MI, Oh CH, Lee SH, Sim T, Hah JM, Yoo KH. (2012) New diarylureas and diarylamides possessing acet(benz)amidophenyl scaffold: Design, synthesis, and antiproliferative activity against melanoma cell line. Bioorg Med Chem Lett, 22: 3269-3273.

[64] Chu JH, Zhao CR, Song ZY, Wang RQ, Qin YZ, Li WB, Qu XJ. (2014) 1082-39, an analogue of sorafenib, inhibited human cancer cell growth more potently than sorafenib. Biomed Pharmacother, 68: 335-341.

[65] Chen S, Jiang J, Li H, James D, Chimmanamada D, Borella C, Sun L, Xie Y, Holmqvist M, Mahiou J, Xia ZQ. (2006) Compounds for inflammation and immune-related uses. International Patent Application, WO 2006/034402.

[66] Chen S, Sun L, Xie Y. (2007) Benzimidazolyl-pyridine compounds for inflammation and immun-related uses. International Patent Application, WO 2007/112093.

[67] Yoshida I, Yoneda N, Ohashi Y, Suzuki S, Miyamoto M, Miyazaki F, Seshimo H, Kamata J, Takase Y, Shirato M, Shimokubo D, Sakuma Y, Yokohama H. (2004) Nitrogenous fused-ring compound having pyrazolyl group as substituent and medicinal composition thereof. European Patent Application, EP 1382603.

[68] Barda DA, Burkholder TP, Clayton JR, Hao Y, Heath, PC, Henry JR, Knobeloch JM, Mendel D, McLean JA, Remick DM, Rempala ME, Wang ZQ, Yip YYM, Zhong B. (2006) Imidazo(1,2-*a*)pyridine compounds as VEGF-R2 inhibitors. International Patent Application, WO 2006/091671.

[69] Sun CL, Liang C, Huang P, Harris GD, Guan H. (2004) Use of 8-amino-aryl-substituted imidazopyrazines as kinase inhibitors. United States Patent Application, US 2004/0220189.

[70] Sun CL, Liang C, Huang P, Harris GD, Guan H. (2005) Use of 8-amino-aryl-substituted imidazopyrazines as kinase inhibitors. United States Patent Application, US 2005/0009832.

[71] Baska F, Szabadkai I, Sipos A, Breza N, Szántai-Kis Cs, Kékesi L, Garamvölgyi R, Nemes Z, Baska F, Neumann L, Torka R, Ullrich A, Kéri Gy, Őrfi L. (2014) Pharmacophore and Binding Analysis of Known and Novel B-RAF Kinase Inhibitors. Curr Med Chem, 21: 1938-1965.

[72] Macleod A, Mitchell DR, Palmer NJ, Parsy CC, Goldsmith MD, Harris CJ. (2009) Imidazopyrazine compounds. International Patent Application, WO 2009/024585.

[73] Guzi TJ, Paruch K, Dwyer MP, Parry DA, Zhao L, Curran PJ, Belanger DB, Hamann B, Reddy PAP, Siddiqui MA, Tadikonda PK. (2007) Methods for inhibiting protein kinases. United States Patent Application, US 2007/0105864.

[74] https://worldwide.promega.com/products/pm/celltiter-glo/ (2016. Január 16.)

[75] http://worldwide.promega.com/resources/protocols/technical-bulletins/0/celltiter-glo-luminescent-cell-viability-assay-protocol/ (2016. Január 16.)

[76] http://www.bellbrooklabs.com/products-services/transcreener-hts-assays/adp2-assays/adp2-assays-fp (2016. Január 16.)

12. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

A disszertáció témájában megjelent közlemények:

Garamvölgyi R, Dobos J, Sipos A, Boros S, Illyés E, Baska F, Kékesi L, Szabadkai I, Szántai-Kis Cs, Kéri Gy, Őrfi L. (2016) Design and synthesis of new imidazo[1,2-*a*]pyridine and imidazo[1,2-*a*]pyrazine derivatives with antiproliferative activity against melanoma cells. Eur J Med Chem, 18: 623-643. (IF: 3,447)

Baska F, Szabadkai I, Sipos A, Breza N, Szántai-Kis Cs, Kékesi L, **Garamvölgyi R**, Nemes Z, Baska F, Neumann L, Torka R, Ullrich A, Kéri Gy, Őrfi L. (2014) Pharmacophore and Binding Analysis of Known and Novel B-RAF Kinase Inhibitors. Curr Med Chem, 21: 1938-1965. (IF: 3,853)

A disszertáció témájától független közlemények:

Kékesi L, Dancsó A, Illyés E, Boros S, Pató J, Greff Z, Németh G, **Garamvölgyi R**, Baska F, Őrfi L, Kéri Gy. (2014) Preparation of pyrido[2,3-*b*]pyrazine ring system via regioselective condensation reaction. Lett Org Chem, 11: 651-656. (IF: 0,664)

13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom Dr. Őrfi Lászlónak, témavezetőmnek, aki lehetővé tette, hogy nemzetközi gyógyszerkutatási projektekben vehessek részt, valamint a doktori munkám alatt mindvégig támogatott és ösztönzött.

Köszönöm Prof. Dr. Kéri Györgynek a lehetőséget, hogy a Vichem Chemie Kft. laborjaiban végezhettem kutatómunkámat és a támogatását, mellyel segítette szakmai fejlődésemet.

Köszönöm Szabadkai Istvánnak, hogy laborvezetőként segített elsajátítani a gyakorlati labormunka alapjait és mindvégig a magas színvonalú munkára ösztönzött.

Hálával emlékezem meg Dr. Greff Zoltánról, aki számos szakmai tanáccsal látott el az elmúlt évek alatt.

Köszönöm Dr. Baska Ferencnek a mindennapi munkában nyújtott segítségét.

Köszönöm Dr. Illyés Eszternek az LCMS mérések elvégézését és kiértékelését.

Köszönöm Boros Sándornak az NMR mérések elvégézését és kiértékelését.

Köszönöm Dr. Dobos Juditnak a sejtes mérések elvégzését és kiértékelését.

Köszönöm Sipos Annának a kinázgátló mérések elvégzését és kiértékelését.

Köszönöm a Vichem Chemie Kft. összes dolgozójának, akivel lehetőségem nyílt együtt dolgozni, hogy tanácsaikkal, segítségükkel hozzájárultak a disszertációm létrejöttéhez.

Köszönöm Dr. Kotschy Andrásnak, Dr. Csékei Mártonnak és Dr. Szabó Zoltánnak, hogy hasznos tanácsokkal láttak el a disszertációmmal kapcsolatban.

Valamint szeretném megköszönni páromnak, családomnak és barátaimnak, hogy mindvégig mellettem álltak és támogattak a doktori tanulmányaim során.