



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P920156 A2

HR P920156 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

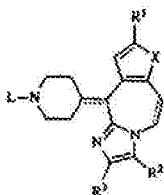
(51) MKP: (21) Broj prijave: P920156A
C07D 487/14 (2006.01) (22) Datum podnošenja prijave patenta: 10.06.1992.
A61K 31/55 (2006.01) (43) Datum objave prijave patenta: 31.12.1995.

(31) Broj prve prijave: 07/714,487 (32) Datum podnošenja prve prijave: 13.06.1991. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave: **Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE**
(72) Izumitelj: **Frans Eduard Janssens, Tinstraat 79, 2820 Bonheiden, BE**
Gaston Stanislas Marcella Diels, Oosteinde 12, 2380 Ravels, BE
Joseph Elisabeth Leenaerts, Potbergstraat 35, 2310 Fijkevorsel, BE
Ludwig Paul Cooymans, Grote Beerkstraat 22/1, 2340 Beerse, BE
(74) Zastupnik: **CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **POSTUPAK DOBIVANJA STRUKTURA IMIDAZO (1,2A) (PIROLO TIENO ILI FURANO) (3,2D) AZEPINSKIH DERIVATA**

(57) Sažetak: Prikazani se izum odnosi na nove imidazo 1,2-a (pirolo, tieno ili furano) 3,2-d azepine formule



i njihove farmaceutski prihvatljive aditivne soli i stereokemijski izomerne oblike, gdje svaka od iscrtkanih linija predstavlja nezavisno vezu po želji;

R¹ predstavlja vodik, C₁₋₄alkil halo, etanil supstituiran s hidroksikarbonilom ili C₁₋₄alkiloksikarbonilom, hidroksiC₁₋₄alkilom, formilom, hidroksikarbonilom ili hidroksikarbonil-C₁₋₄alkilom;

R² predstavlja vodik, C₁₋₄alkil, etinil supstituiran s hidroksi-karbonilom ili C₁₋₄alkiloksikarbonilom, C₁₋₄alkil supstituiran s hidroksikarbonilom ili C₁₋₄alkiloksikarbonil, hidroksiC₁₋₄alkil, formil ili hidroksikarbonil;

R³ predstavlja vodik, C₁₋₄alkil, hidroksiC₁₋₄alkil, fenil ili halo;

L predstavlja vodik; C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil supstituiran s jednim supstuentom odabranim iz grupe koju sačinjavaju hidroksi, halo, C₁₋₄alkiloksi, hidroksikarbonil, C₁₋₄alkiloksikarbonil, C₁₋₄alkiloksikarbonilC₁₋₄alkiloksi, hidroksikarbonil C₁₋₄alkiloksi, C₁₋₄alkiloksikarbonilamino, C₁₋₄alkilaminokarbonil, C₁₋₄alkilamino karbonilamino, C₁₋₄alkilaminotio karbonilamino, aril, ariloksi, i arilkarbonil; C₁₋₆alkil supstituiran s hidroksi i ariloksi; C₃₋₆alkenil, C₃₋₆alkenil supstituiran s arilom;

L predstavlja radikal formule Alk-Y-Het¹ (a-1), -Alk-NH-CO-Het² (a-2) ili -Alk-Het³; koji su upotrebljivi antialergijski spojevi. Sastavi (kompozicije) koji sadrže navedene spojeve, metode upotrebe i postupci njihove pripreme.

Pozadina pronalaska

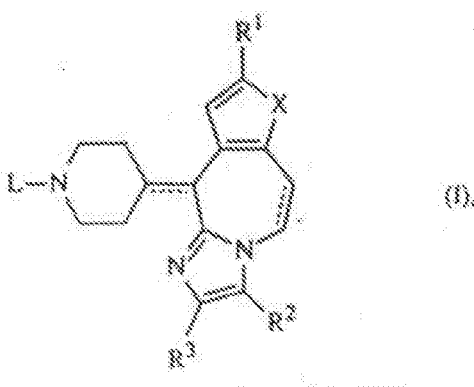
5 U EP-A-0,339,978 opisani su (benzo- ili pirido) ciklohepta heterocikli, koji su korisni PAF antagonisti, antihistaminici pa i antiinflamatorna sredstva.

U časopisu J.Med.Chem., 26 (1983), 974-980 opisani su neki derivati 1-metil-4-piperidiniliden-9-supstituiranog pirola 2,1-b 3 benzazepina koji posjeduju neuroleptička svojstva.

10 Spojevi prikazanog pronalaska razlikuju se strukturalno od navedenih poznatih spojeva u činjenici da centralni sedmeročlani prsten neizostavno sadrži dušikov atom od pripojenog imidazolnog prstena, kao i po njihovoj povoljnoj antialergijskoj aktivnosti.

Opis pronalaska

15 Ovaj se pronalazak odnosi na nove imidazo 1,2-a (pirola, tieno ili furano) 3,2-d azepine, formule



20 farmaceutski prihvatljive dodatne soli i stereokemijski izomernu njihove forme, pri čemu svaka od isprekidanih linija neovisno predstavlja vezu prema želji;

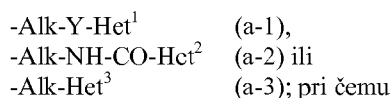
R¹ predstavlja vodik, C₁₋₄alkil, halo, etenil supstituiran hidrokarbonilom ili C₁₋₄alkiloksikarbonilom, hidroksi C₁₋₄ alkil, formil, hidroksikarbonil ili hidroksikarbonil C₁₋₄alkil;

25 R² predstavlja vodik, C₁₋₄alkil, etenil supstituiran sa hidroksikarbonilom ili C₁₋₄alkiloksikarbonilom, hidroksi C₁₋₄alkil, formil ili hidroksikarbonil;

30 R³ predstavlja vodik, C₁₋₄alkil, hidroksi C₁₋₄alkil, fenil ili halo;

L predstavlja vodik; C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil supstituiran jednim supstutuentom odabranim iz grupe koja se sastoji od hidroksi, halo, C₁₋₄alkiloksi, hidroksikarbonil C₁₋₄alkiloksi, C₁₋₄alkiloksikarbonilamino, C₁₋₄alkilaminokarbonil, C₁₋₄alkilaminokarbonilamino, C₁₋₄alkilaminotiokarbonilamino, aril, ariloksi i arilakarbonil; C₁₋₆ alkil supstituiran i sa hidroksi i ariloksi; C₃₋₆alkenil; C₃₋₆alkenil supstituiran sa ari lom;

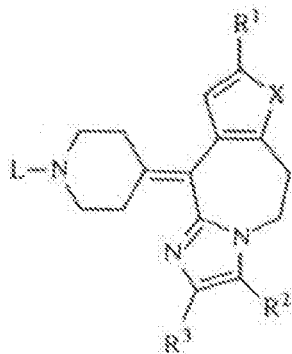
35 pri čemu je svaki aril fenil ili fenil supstituiran sa halo, cijano, hidroksi, C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkiloksi, aminokarbonil ili fenil supstituiran sa C₁₋₄alkiloksikarbonilom i hidroksikarbonilom; ili L predstavlja radikal formule



40 Alk predstavlja C₁₋₄alkandil;

Y Predstavlja O, S ili NH;

45 Het¹, Het² i Het³ predstavljaju (svaki od njih) furanil, tienil, oksazolil, tiazolil ili imidazolil, svaki po želji supstituiran sa jednim ili dva C₁₋₄alkiloksikarbonilom ili sa jednim ili dva C₁₋₄alkil supstutenta; tiadiazolil ili oksadiazolil po želji supstituiran sa amino ili C₁₋₄alkilom; piridinil, pirimidinil, pirazinil ili piridazinil, svaki od njih po želji supstituiran sa C₁₋₄alkilom, C₁₋₄alkiloksi, amino, hidroksi ili halo; imidazo (4,5-c) piridin-2-il; i Het³ može također predstavljati 4,5-



pri čemu R^1 , R^2 , R^3 , X i L su oni koji su opisani pod formulom (I).

5 Prednost imaju oni spojevi formule (I) kod kojih:

R^1 je vodik, C_{1-4} alkil, formil, hidroksi C_{1-4} alkil ili hidroksikarbonil;

R^2 je vodik ili C_{1-4} alkil;

10

R^3 je vodik ili C_{1-4} alkil i

L je vodik, C_{1-4} alkil, propenil, hidroksi C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkil-amino-karbonil-amino C_{1-4} alkil, fenil C_{1-4} alkil, cijanofenil- C_{1-4} alkil, metoksifenil C_{1-4} alkil, hidroksifenil C_{1-4} alkil, aminokarbonilfenil C_{1-4} alkil, hidroksikarbonil C_{1-4} alkil, C_{1-4} -alkiloksikarbonil C_{1-4} alkil ili

15

L je radikal formule

-Alk-Y-Het¹ (a-1)

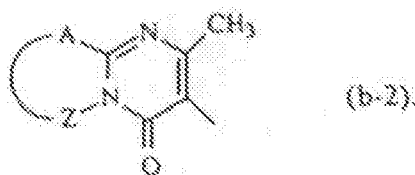
-Alk-NH-CO-Het² (a-2) ili

-Alk-Het³ (a-3)

20 gdje:

Het¹, Het² i Het³ predstavljaju tienil, furanil, tiazolil ili imidazolil, a svaki je od njih po želji supstituiran sa C_{1-4} alkilom; pirimidinilom; hidroksipirimidinilom ili piridinilo; i Het³ može također predstavljati 2-okso-3-oksazolidinil, 4,5-dihidro-5-okso-1H-tetrazolil supstituiran sa C_{1-4} alkilom ili radikalom formule

25



(b-2).

Prednost se daje onim spojevima kod kojih

30 R^1 je vodik, metil ili hidroksikarbonil;

R^2 je vodik;

R^3 je vodik ili metil i

35

L je vodik C_{1-4} alkil, propenil, hidroksi C_{1-4} alkil, metilaminokarbonil-amino- C_{1-4} alkil, hidroksikarbonil C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkiloksikarbonil C_{1-4} alkil, cijanofenil C_{1-4} alkil ili

L je radikal formule

40

-Alk-Y-Het¹ (a-1), ili

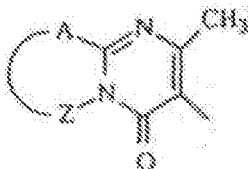
-Alk-Het³ (a-3); pri čemu

Y je S ili NH i

Het¹ je imidazolil supstituiran sa metilom;

5

Het³ je 2-okso-3-oksazolidinil; 4,5-dihidro-5-okso-1H-tetrazolil supstituiran sa etilom; piridinil; tienil; furanil ili radikal formule



(b-2)

10

pri čemu:

A-Z predstavlja -S-CH=CH-CH-, -S-(CH₂)₂-, -S-(CH₂)₃- ili -(CH₂)₄-.

15

Još više preferirani su oni spojevi kod kojih L je C₁₋₄alkil, propenil ili C₁₋₄alkil supstituiran sa hidroksikarbonilom ili C₁₋₄alkiloksikarbonilom.

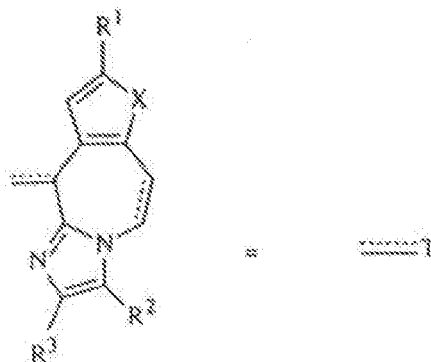
Najviše preferirani spojevi jesu:

20

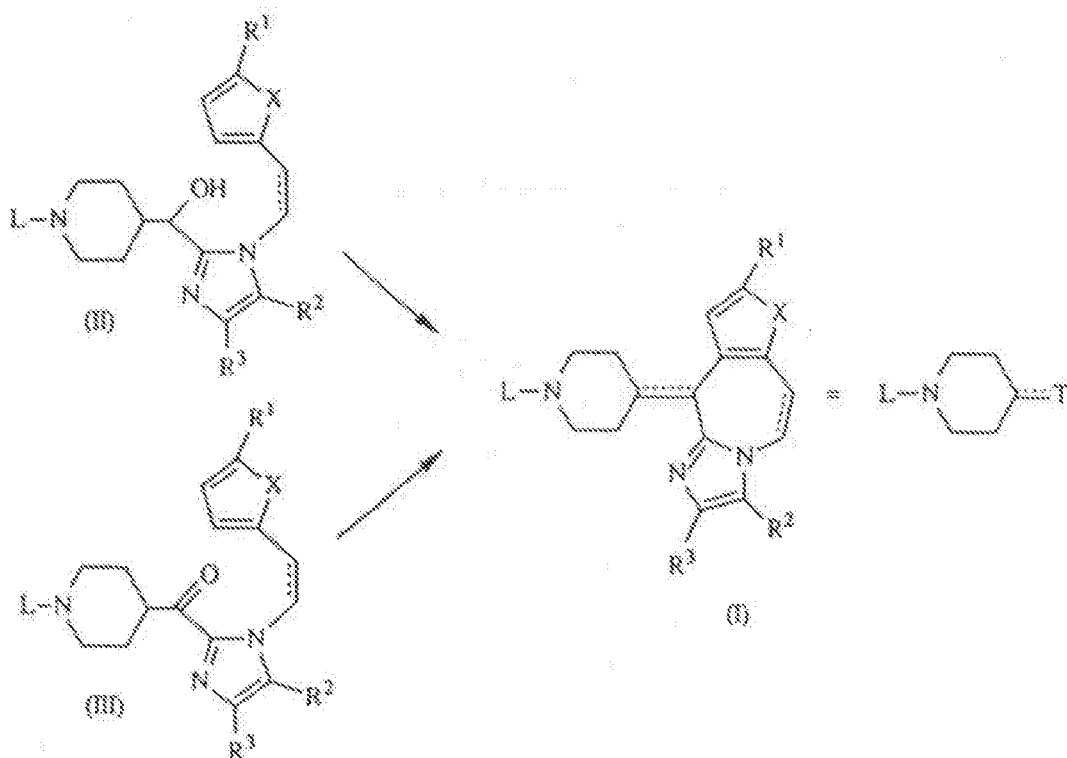
6,10-dihidro-7-metil-10-(1-metil-4-piperidinilidene)-5H, 7H-imidazo(1,2-a)-pirolo(3,2-d)azepin i 6,10-dihidro-8-metil-10-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-furo(3,2-d)-imidazo-(1,2-a)azepin, stereoisomeri i njihove farmaceutski prihvatljive kisele dodatne soli.

U sljedećim su poglavljima opisani različiti načini pripreme spojeva formule (I). Radi pojednostavljenja strukturnih formula spojeva formule (I) i intermedijera koji se javljaju kod njihove priprave, imidazo(1,2-a)-(pirolo, tieno ili furano)(3,2-d)azepinski dio će biti prikazan u daljnjem tekstu simbolom T.

25



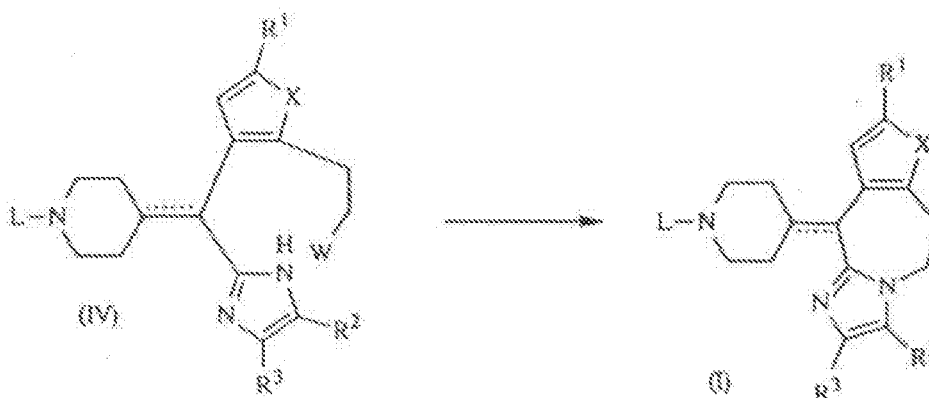
30 Spoj formule (I) može se pripraviti ciklizacijom alkohola formule (II) ili ketona formule (III).



Spomenuta se ciklizacija pogodno izvodi obradom intermedijera formule (II) ili (III) odgovarajućom kiselinom, pri čemu nastaje reaktivni intermedijer koji ciklizira u spoj formule (I). Odgovarajuće su kiseline, na primjer, jake kiseline, naročito jako kiseli sistemi, npr., metansulfonska kiselina, trifluormetansulfonska kiselina, trifluoroctena, metansulfonska kiselina/bor trifluorid, fluorovodična kiselina/bor trifluorid, ili Lewisove kiseline, na primjer aluminijev klorid, trimetilsilil jodid, fosforil klorid i slično. Jasno je da samo oni spojevi formule (I) kod kojih je L stabilan pod datim reakcijskim uvjetima, mogu biti priređeni po gornjem reakcijskom postupku. U slučaju "super kiselina" reakcija se najpogodnije provodi u višku spomenutih kiselina; u slučaju čvrstih Le-wisovih kiselina, npr. aluminijeva klorida, reakcija se može provesti taljenjem polaznog materijala i reagensa, najbolje u prisutnosti dodatne soli kao što je natrijev klorid. Reakcija ciklodehidriranja sa trimetilsilil jodidom, pogodno se provodi u reakcijski inernom otapalu kao što je, npr., neki halogenirani ugljikovodik, primjerice triklormetan. Posebno je značajna činjenica da se ova zadnja reakcija može izvesti na intermedijerima formule (II) ili (III) u kojima L predstavlja C₁₋₄-alkiloksikarbonil; u tom se slučaju, osim ciklodehidriranja, javlja i cijepanje karbamata te se dobiva spoj formule (I) u kojoj L=vodik. U daljnjim, niže spomenutim pripravama reakcijska se smjesa obrađuje dobro poznatim metodama, a reakcijski se produkt, ako je potrebno, zatim pročišćava.

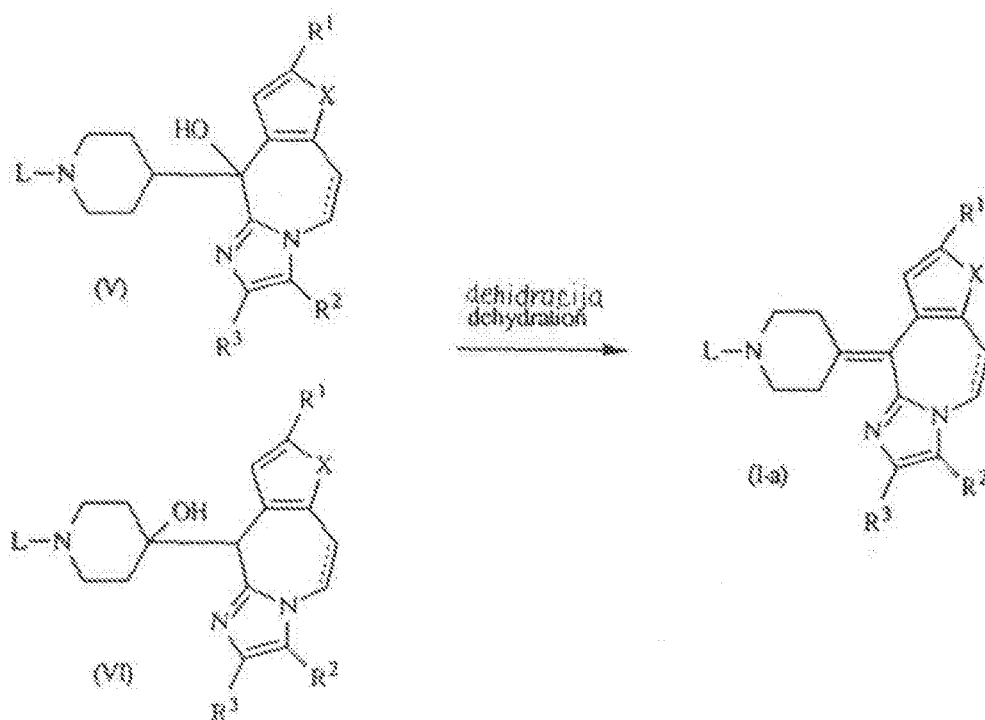
Spojevi formule (I), gdje centralni prsten tricikličkog dijela ne sadrži vezu po izboru, mogu se prirediti također ciklizacijom intermedijera formule (IV).

U formuli (IV) i nadalje, W predstavlja odgovarajuću grupu, kao što je, na primjer, halo, t.j. klor-, brom-, i sl; ili sulfonil-oksi grupu kao što je primjerice metansulfoniloksi, 4-metilbenzen-sulfoniloksi i sl.

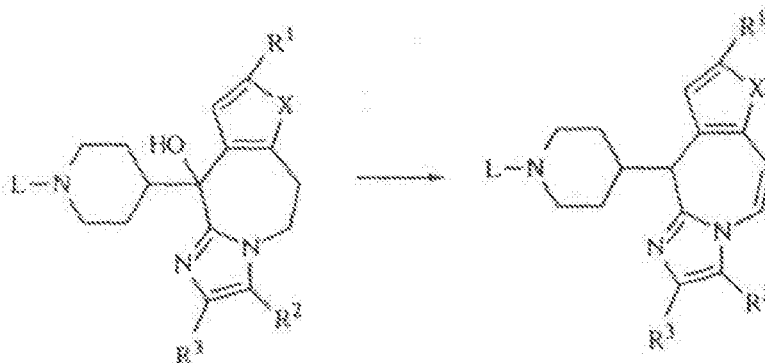


Spomenuta se reakcija ciklizacije može povoljno provesti u reakcijski inertnom otapalu, kao što je na primjer neki aromatski ugljikovodik, t.j. benzen, metilbenzen, dimetilbenzen i sl.; neki alkanol, npr. metanol, etanol, 1-butanol ili sl.; neki keton, npr. 2-propanon, 4-metil-2-pentanon i sl.; eter, npr. tetrahidrofuran, 1,4--dioksan, 1,1'-oksibisetan i sl.; bipolarno aprotično otapalo, npr. N,N-dimetilformamid, N,N-dimetilacetamid, dimetil-sulfoksid, nitrobenzen, 1-metil-2-pirolidinon i sl; ili u smjesi takvih otapala. Dodatak odgovarajuće baze kao što je npr. karbonat alkalnog ili zemnoalkalnog metala, hidrokarbonat, alkoksid, hidrid, amid, hidroksid ili oksid, npr. natrijev karbonat, natrijev hidrokarbonat, kalijev karbonat, natrij metoksid, natrij etoksid, kalijev terejarni butoksid, natrijev hidrid, natrijev amid, natrijev hidroksid, kalcijev karbonat, kalcijev hidroksid, kalcijev oksid i s.; ili organska baza, kao na primjer, amin, primjerice N,N-dietiletanun, N-(i-metiletil)-2-propanamin, 4-etilmorfolin, piridin može biti upotrebljena baza za neutralizaciju kiseline, koja se oslobađa tijekom reakcije. U nekim slučajevima odgovara dodatak neke jodidne soli, najpogodnije alkalnog metala. Na brzinu reakcije može utjecati nešto povišena temperatura i miješanje.

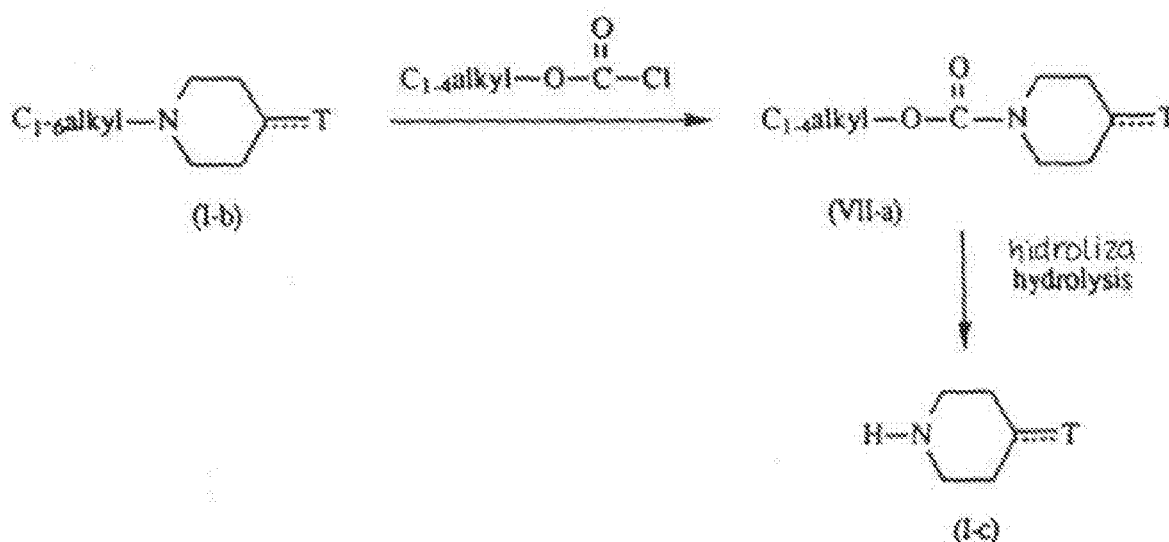
Alternativno, spojevi formule (I) kod kojih postoji dvostruka veza između piperidinila i imidazo (1,2-a)(pirolo,tieno ili furano) (3,2-d) azepinskog dijela (koji se spojevi predstavljaju formulom (I-a)), mogu se prirediti dehidriranjem alkohola formule (V) ili (VI).



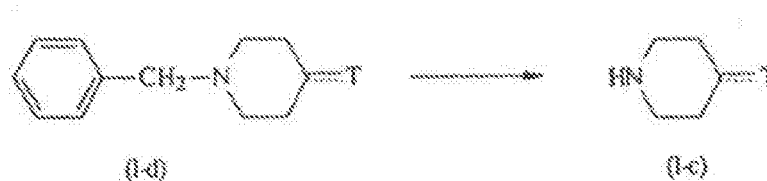
Spomenuta se reakcija dehidriranja može pogodno provesti korištenjem uobičajenih reagensija za dehidriranje i dobro poznate metodologije. Odgovarajuće reagensije za dehidriranje su primjerice kiseline, npr. sumporna kiselina, fosforna kiselina, klorovodična kiselina, metansulfonska kiselina, karboksilne kiseline, npr. octena kiselina, trifluorocena kiselina i njihove smjese; anhidridi, npr. acetanhidrid, fosfor pentoksid i sl.; drugi pogodni reagensi, npr. cink, klorid, tionil klorid, bor trifluorid eterat, fosforil klorid piridin, kalium bisulfat, kalium hidroksid ili fosforil klorid. Osim toga, navedena se reakcija dehidriranja provodi u reakcijski inertnom otapalu, kao što je npr. neki halogenirani ugljikovodik, primjerice diklormetan. U nekim slučajevima reakcija dehidriranja može zahtijevati zagrijavanje reakcijske smjese, katkada čak do temperature refluksa. Nadalje, samo se oni spojevi formule (I-a) gdje je L stabilan pod datim reakcijskim uvjetima, mogu prirediti po gornjem reakcijskom postupku. Osobito je vrijedno spomenuti činjenicu da ova zadnja reakcija, kad se izvodi sa intermedijerom (V), kad iscertana linija ne predstavlja povoljnu vezu, u nekim slučajevima može rezultirati spojem sa dvostrukom vezom u tricikličkom dijelu i jednostrukim vezom koji premoštava triciklički dio i piperidin:



5 Spojevi formule (I), kad je L C₁₋₆alkil, a spomenuti su spojevi predstavljeni formulom (I-b), mogu se prevesti u spojeve formule (I) kod kojih je L vodik, a spomenuti su spojevi predstavljeni formulom (I-c), na više načina. Prva metoda uključuje dealkilaciju-karbonilaciju spojeva formule (I-b) sa C₁₋₄alkilkloroformatom, a zatim hidrolizom tako dobivenih spojeva formule (VII-a).



- 10 Reakcija sa C₁₋₄alkilkloroformatom provodi se povoljno miješanjem i zagrijavanjem polaznog materijala (I-b) sa reagensom u odgovarajućem otapalu i u prisutnosti pogodne baze. Odgovarajuća su otapala, na primjer, aromatski ugljikovodici, kao metilbenzen, dimetilbenzen, klorbenzen; eteri kao npr. 1,2-dimetoksietan te sl. otapala. Pogodne baze su, na primjer, karbonati alkalnih ili zemnoalkalnih metala, hidrokarbonati, hidroksidi ili organske baze, kao što su N,N-dietiletanamin, N-(1-metiletil)-2-propanamin i slične baze. Spojevi formule (VII-a) hidroliziraju u kiseloj ili
- 15 bazičnoj sredini prema uobičajenim metodama. Mogu se, na primjer koristiti koncentrirane kiseline, kao što su bromovodična, klorovodična ili sumporna kiselina, ili pak baze, kao što su hidroksidi alkalnih ili zemnoalkalnih metala u vodi, a može se uporabiti i jedan alkanol ili smjesa vode i alkanola. Pogodni su alkanoli metanol, etanol, 2-propanol i sl. Da bi se utjecalo na brzinu reakcije pogodno je zagrijavati reakcijsku smjesu čak do temperature refluksa.
- 20 Spojevi formule (I-b) mogu se također prevesti u spojeve formule (I-c) miješanjem i zagrijavanjem sa -haloC₁₋₄alkilkloroformatom u odgovarajućem otapalu, kao što su na primjer halogenirani ugljikovodici, primjerice diklormetan, triklorometan; aromatski ugljikovodici, npr. metilbenzen, dimetilbenzen; eteri, npr. 1,2-dimetoksietan; alkoholi, npr. metanol, etanol, 2-propanol, možda u prisutnosti baze kakve su na primjer karbonati alkalnih ili zemnoalkalnih metala, hidrokskarbonati, hidroksidi ili neki amin, na primjer N,N-dietiletanamin,
- 25 N-(1-metiletil)-2-propanamin, i sl. Spojevi formule (I-c) mogu se također pripremiti debenziliranjem spoja formule (I-d) katalitičkom hidrogenacijom u prisutnosti vodika i odgovarajućeg katalizatora u reakcijski inernom otapalu.

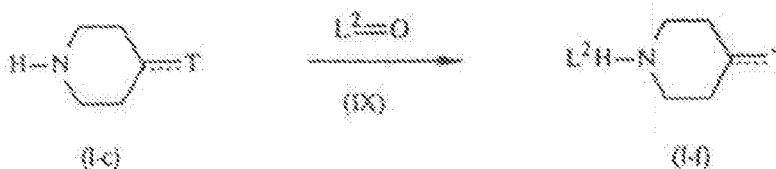


5 Pogodni je katalizator za gornju reakciju, na primjer, platina na ugljenu, paladij na ugljenu i sl. Odgovarajuće reakcijski inertno otapalo za spomenutu reakciju debenziliranja je, na primjer, neki alkohol, npr. metanol, etanol, 2-propanol i sl. neki ester npr. etilacetat i sl., neka kiselina, npr. octena kiselina i slične. Spojevi formule (I) kod kojih L nije vodik, a koji su predstavljeni formulom (I-e), a L sa L¹, mogu se pripremiti N-alkilacijom spojeva formule (I-c) sa reagensom formule L¹-W (VIII).



10 Spomenuta se reakcija alkilacije može pogodno provesti u reakcijski inertnom otapalu, kao što je neki aromatski ugljikovodik, npr. benzen, metilbenzen, dimetilbenzen i sl.; neki alkohol, npr. metanol, etanol, 1-butanol i sl.; neki keton, npr. 2-propanon, 4-metil-2-pentanon i sl.; neki eter, npr. tetrahidrofuran, 1,4-dioksan, 1,1'-oksibisetan i sl.; neko dipolarno aprotično otapalo npr. N,N-dimetilformamid, N,N-dimetilacetamid, dimetilsulfoksid, nitrobenzen, 1-metil-2-pirolidinon i sl.; neki halogenirani ugljikovodik, npr. diklormetan, 1,2-dikloretan i sl.; ili smjesa takvih otapala. Za vezanje kiseline oslobodene tijekom reakcije, mogu se upotrijebiti pogodne baze kao što su, npr. karbonat alkalnog ili zemnoalkalnog metala, hidrokarbonat, alkoksid, hidrid, amid, hidroksid ili oksid, npr. natrijev karbonat, natrijev hidrokarbonat, kalijev karbonat, natrij metoksid, natrij etoksid, kalijev terc.butoksid, natrijev hidrid, natrijev amid, natrijev hidroksid, kalcijev karbonat, kalcijev oksid i sl.; ili neka organska baza, kao npr. neki amin, primjerice 20 N,N-dietiletanamin, N-(1-metil-etil)-2-propanamin, 4-etilmorfolin, piridin i sl. U nekim je slučajevima povoljan dodatak neke jodidne soli, najbolje jodida alkalnih metala. Na brzinu reakcije može utjecati nešto povišena temperatura i miješanje.

25 Osim toga, spomenuta se alkilacija može provesti primjenom dobro poznatih uvjeta reakcija fazne prijenosne katalize. Spojevi formule (I) gdje je L C₁₋₆alkil ili supstituirani C₁₋₆alkil, a spomenuti L je predstavljen radikalom L²H-, a spomenuti spojevi formulom (I-f), mogu se također pripremiti reduktivnom N-alkilacijom spojeva formule (I-c) sa odgovarajućim ketonom ili aldehidom formule L²=O (IX). L²=O predstavlja intermedijer formule L²H₂ u kojoj su dva geminalna atoma vodika zamijenjena kisikom (=O), a L je geminalni bivalentni C₁₋₆alkiliden radikal koji se po želji može supstituirati.



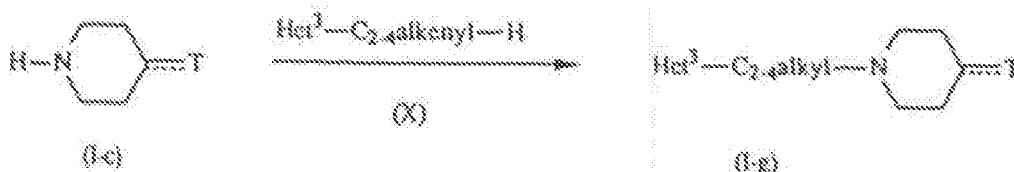
35 Spomenuta reduktivna alkilacija se može pogodno provesti redukcijom smjese reaktanata u prikladnom reakcijski inertnom otapalu, prema dobro poznatim postupcima N-alkilacije. S ciljem utjecanja na brzinu reakcije, reakciona se smjesa može miješati i/ili zagrijavati. Pogodna otapala su, npr. voda; C₁₋₆alkanoli, npr. metanol, etanol, 2-propanol i sl.; esteri, npr. etilacetat, gama-butirolakton i sl.; eteri, npr. 1,4-dioksan, tetrahidrofuran, 1,1' žplsobosetam, 2-metoksietanol i sl.; halogenirani ugljikovodici, npr. diklormetan, triklormetan i sl.; dipolarna aprotična otapala, npr. N,N-dimetilformamid, dimetilsulfoksid i sl.; karboksilne kiseline, npr. octena kiselina, propanska kiselina i sl.; ili smjesa takvih otapala. Izraz "dobro poznati postupci reduktivne alkilacije" znači da se reakcija provodi bilo sa 40 natrijevim borohidridom, natrijevim cijanoborohidridom, mravljom kiselinom ili njezinim solima, npr. amonijevim formatom i sličnim reduktivnim sredstvima, ili alternativno, u atmosferi vodika, uz povišenu temperaturu i/ili pritisak, u

prisutnosti odgovarajućeg katalizatora, na primjer, uz paladij na ugljenu ili platinu na ugljenu i sl. Da bi se spriječila nepoželjna daljnja hidrogenacija nekih funkcionalnih grupa kod reaktanata i produkata reakcije, povoljan može biti dodatak odgovarajućeg otrova za katalizator u reakcionu smjesu, na primjer, tiofena, kinolin-sumpora i sl.

- 5 U nekim slučajevima može biti povoljno u reakcionu smjesu dodati neku sol alkalnog metala, kao što je npr. kalijev fluorid, kalijev acetat i slične soli.

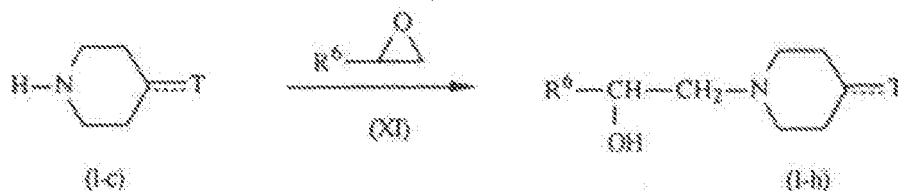
Neki se spojevi formule (I) u kojoj L predstavlja radikal $\text{Het}^3\text{-C}_{2,4}\text{alkyl}$, a spomenuti su spojevi predstavljeni formulom (I-g), mogu pripremiti dodatnom reakcijom spoja formule (I-c) u odgovaraju alken formule (X).

10



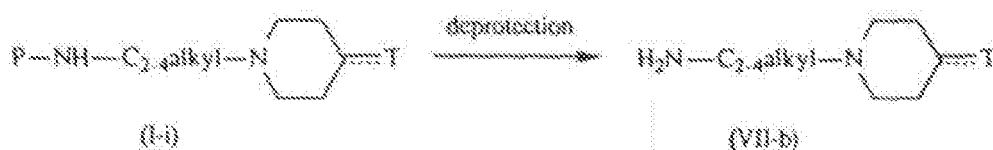
Neki se spojevi formule (I), u kojoj je L2-hidroksi- $\text{C}_{2,6}$ alkil ili ariloksi-2-hidroksi- $\text{C}_{2,6}$ alkil, a spojevi su predstavljeni formulom (I-h), mogu pripremiti reagiranjem spoja formule (I-c) sa epoksidom (XI) u kojem R^6 predstavlja vodik, $\text{C}_{1,4}$ alkil ili ariloksi $\text{C}_{1,4}$ alkil.

15

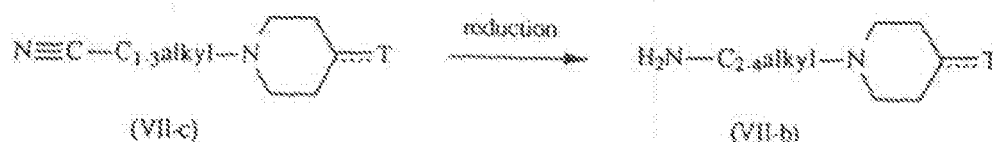


Reakcija spoja (I-c) sa (X), odnosno (XI), može se provesti miješanjem i, po želji, zagrijavanjem reaktanata u reakcijski inertnom otapalu, kao što je npr. keton, primjerice 2-propanon, 4-metil-2-pentanon; npr. tetrahidrofuran; alkohol, npr. metanol, etanol, 1-butanol; dipolarno aprotično otapalo, npr. N,N-dimetilformamid i sl. Spojevi formule (VII-b) mogu se pripremiti iz spoja formule (I), u kojoj L predstavlja P-NH- $\text{C}_{2,4}$ alkil, a spomenuti su spojevi predstavljeni formulom (I-i), gdje je P zaštitna grupa, kao što je na primjer, $\text{C}_{1,4}$ al-kiloksikarbonil, prema dobro poznatim metodama ("deprotection") uklanjanja zaštitne grupe.

25



Spojevi formule (VII-b) mogu se također pripremiti redukcijom spoja formule (VII-c).

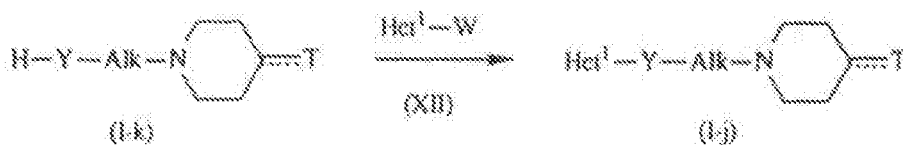


30

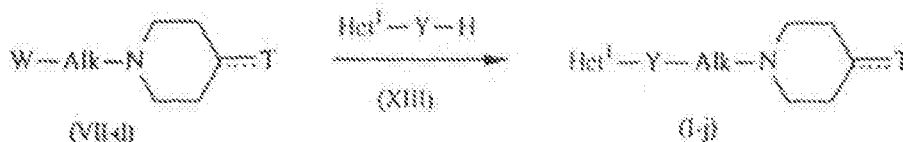
Spomenuta se redukcija može provesti uz miješanje i, po želji, zagrijavanjem polaznog materijala, u sredini koja sadrži vodik u prisutnosti katalizatora, npr. paladija na ugljenu, platine na ugljenu, Raney niklja i sl., u pogodnom otapalu, na pr. u metanolu, etanolu i sl., ili redukcijom sa metalnim hidridima, npr. sa litij-aluminij-hidridom u nekom eteru, npr. u tetrahidrofuranu.

35

Spojevi formule (I), u kojoj L predstavlja radikal formule -Alk-Y-Het^1 , a navedeni su spojevi predstavljeni formulom (I-j), mogu se pripremiti alkiliranjem spoja formule (I-k) sa reagensom formule (XII).

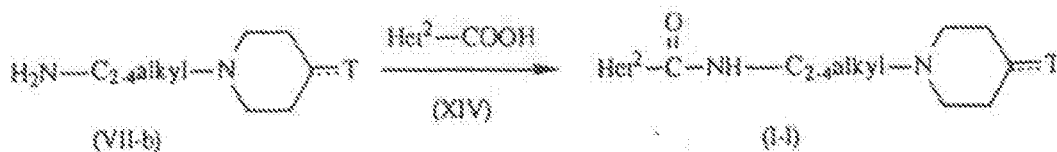


Alternativno, spojevi formule (I-j) mogu se pripraviti također reakcijom spoja formule (VII-d) sa reagensom formule (XIII).



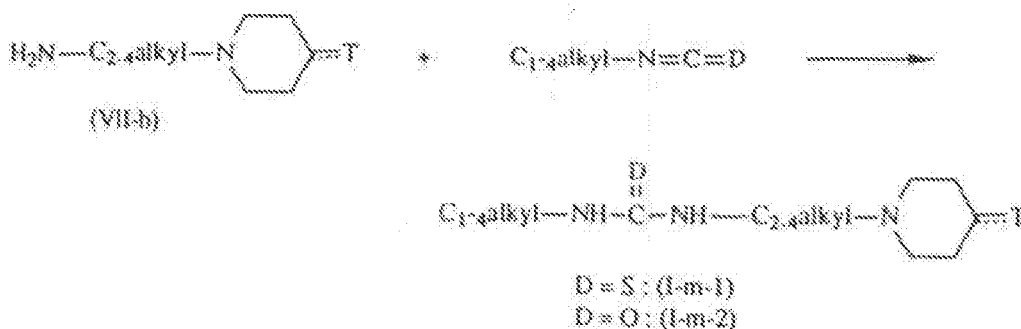
Gornje reakcije alkilacije mogu se pogodno provesti u reakcijski inertnom otapalu, kao što su npr. metilbenzen, dimetilbenzen, 2-propanon, 4-metil-2-pentanon, 1,4-dioksan, tetrahidrofuran, N,N-dimetilformamid, N,N-dimetilacetamid, metanol, etanol, 1-butanol i sl. Za vezanje kiseline oslobođene tijekom reakcije može biti koristan dodatak odgovarajuće baze, npr. nekog karbonata ili hidrokarbonata alkalnog ili zemnoalkalnog metala, natrijeva hidrida, N,N-dietiletanamina ili N-(1-metiletil)-2-propanamina. Radi povećanja brzine reakcije reakciona se smjesa može zagrijavati.

Spojevi formule (I), u kojoj L predstavlja radikal formule $-\text{Alk}-\text{NH}-\text{CO}-\text{Het}^2$, a navedeni spojevi su predstavljeni formulom (I-1), mogu se prirediti N-aciliranjem spoja formule (VII-b) sa karboksilnom kiselinom formule (XIV) ili njezinim reaktivnim funkcionalnim derivatom.



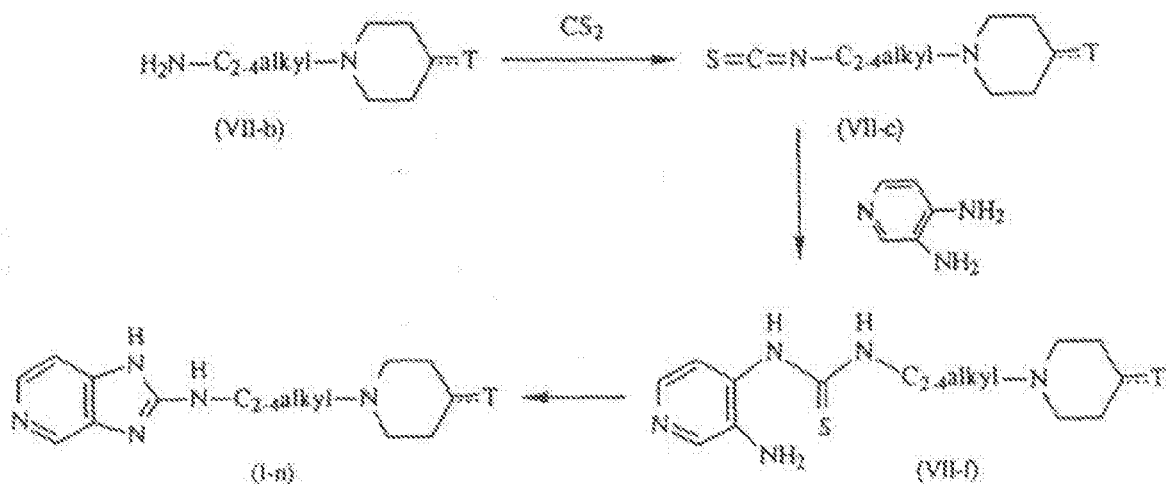
Reakcija spoja (XIV) sa (VII-b) može se općenito provesti prema poznatim postupcima reakcije aciliranja. Na primjer, karboksilna se kiselina može prevesti u reaktivni derivat, npr. anhidrid ili halid karboksilne kiseline, koji zatim reagira sa (VII-b); ili reakcijom (XIV) i (VII-b) sa pogodnim reagensom sposobnim da stvara amide, npr. kao što je N,N-metantetraetilbis(cikloheksamin), 2-kloro-1-metil-piridinium jodid i sl. Spomenute se reakcije povoljno provode u pogodnom otapalu, kao što je npr. neki eter, primjerice, tetrahidro-furan, halogenirani ugljikovodik, kao npr. diklormetan, triklor-metan, dipolarno aprotično otapalo i sl. Dodatak baze, kao što je npr. N,N-dietiletanamin i sl., može biti povoljan.

Spojevi formule (I), u kojima L predstavlja C_{1-4} alkilamino (tio)-karbonilamino $\text{C}_{2,4}$ alkil, a navedeni su spojevi predstavljeni formulom (I-m), mogu se prirediti iz spojeva formule (VII-b) reakcijom sa C_{1-4} alkilizo(tio)cijanatom u reakcijski inertnom otapalu, kao što je npr. neki eter, kao tetrahidrofuran.



Spojevi formule (I), u kojima Het^1 predstavlja imidazo (4,5-c)-piridin-2-il radikal, a Y predstavlja NH, a spomenuti su

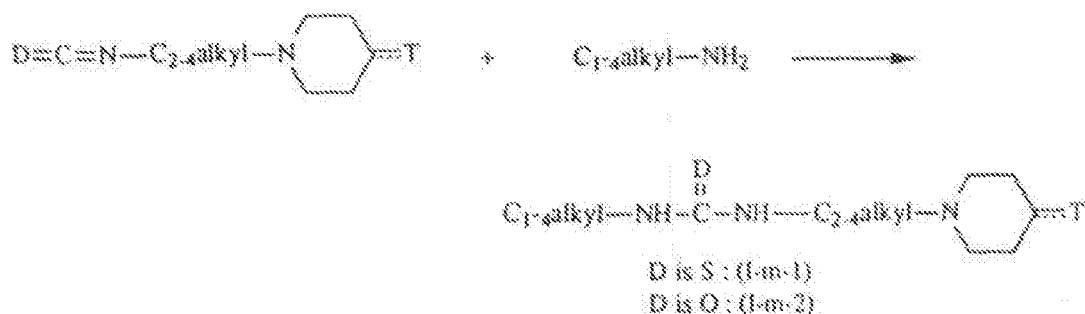
spojevi predstavljeni formulom (I-n), mogu se prirediti iz spoja formule (VII-b) prema slijedećoj reakcionoj shemi.



- 5 Izocijanat (VII-e) je pripremljen reakcijom (VII-b) sa ugljikodisulfidom u prisutnosti reagensa za dehidraciju, kao što je N,N-metan-tetrailbis(cikloheksanamin) u reakcijski inertnom otapalu, kao što je neki eter, npr. tetrahidrofuran. Izotiocijanat reagira sa 3,4-diaminopiridinom u reakcijski inertnom otapalu, kao što je neki eter, npr. tetrahidrofuran, a rezultirajuća tiourea se ciklizira obradom sa odgovarajućim metalnim oksidom, kao što je živa (II) oksid. U nekim slučajevima može biti povoljno reakcionoj smjesi dodati malu količinu sumpora.

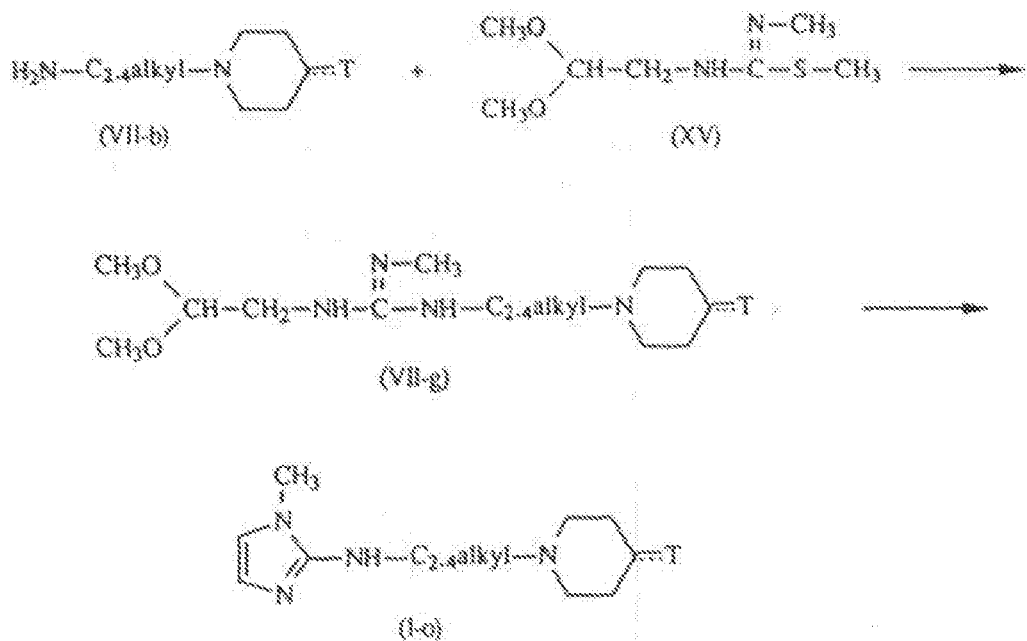
10

Spoj (VII-e) ili odgovarajući izocijanat može se također upotrijebiti za pripremu spojeva formule (I-m), reakcijom (VII-e) ili odgovarajućeg izocijanata sa C_{1-4} alkilaminom u reakcijski inertnom otapalu, kao što je eter, npr. tetrahidrofuran.



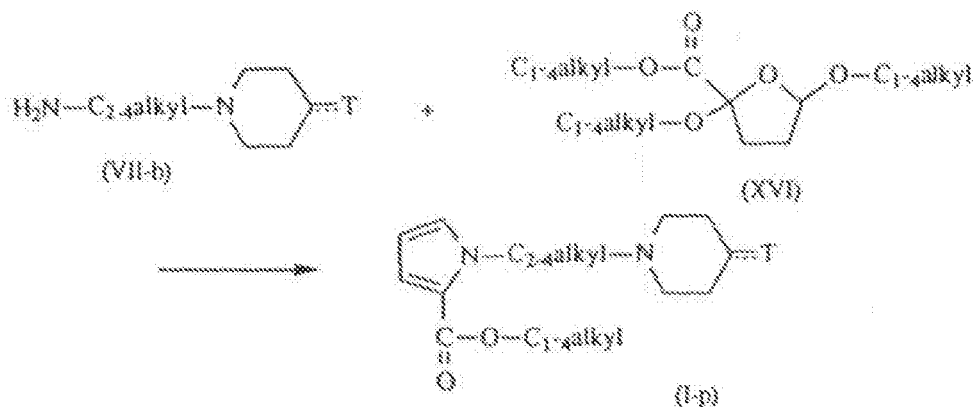
15

Spojevi formule (I), u kojima Het^1 predstavlja 1-metil-2-imidazolil, a Y predstavlja NH, a navedeni spojevi su prikazani formulom (I-o), mogu se prirediti iz spojeva formule (VII-b) prema slijedećoj reakcionoj shemi (vidi slijedeću stranicu). Spoj (VII-b) reagira sa reagensom formule (XV) u reakcijski inertnom otapalu, kao što je alkohol, npr. 2-propanol, a tako dobiveni intermedijer (VII-g) ciklizira obradom sa vodenom otopinom kiseline, kao što je klorovodična kiselina.



Spojevi formule (I), u kojima Het³ predstavlja 2-C₁₋₄alkil-oksikarbonil-1-pirolil radikal, a spojevi su predstavljeni formulom (I-p), mogu se prirediti reakcijom spoja formule (VII-b) sa reagensom formule (XVI).

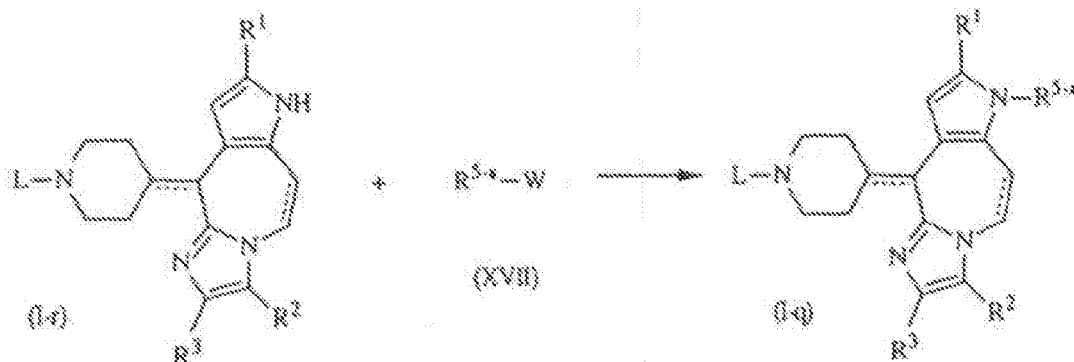
5



Gornja se reakcija najbolje provodi u prisutnosti kiseline, kao što je npr. octena kiselina. Spoj formule (I-p) može se hidrolizirati u odgovarajući hidroksikarbonil spoj u prisutnosti kiseline ili baze.

10

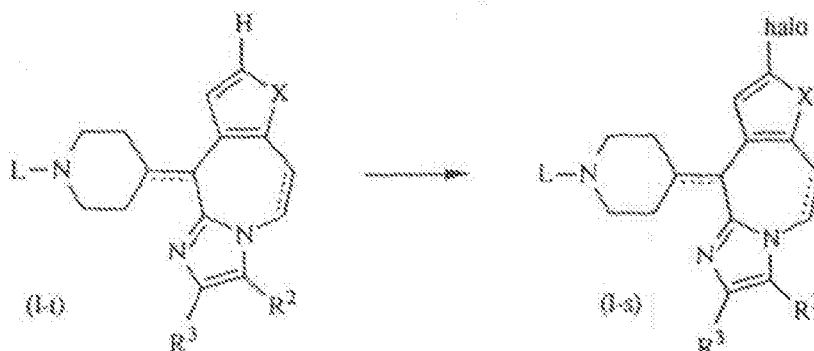
Spojevi formule (I), u kojima je R⁵C₁₋₆alkilkarbonil, a spomenuti su spojevi predstavljeni formulom (I-q), a spomenuti R⁵ sa R^{5-a} mogu se prirediti reakcijom spoja formule (I), u kojoj je R⁵ vodik, a spomenuti je spoj predstavljen formulom (I-r), sa reagensom formule (XVII).



15

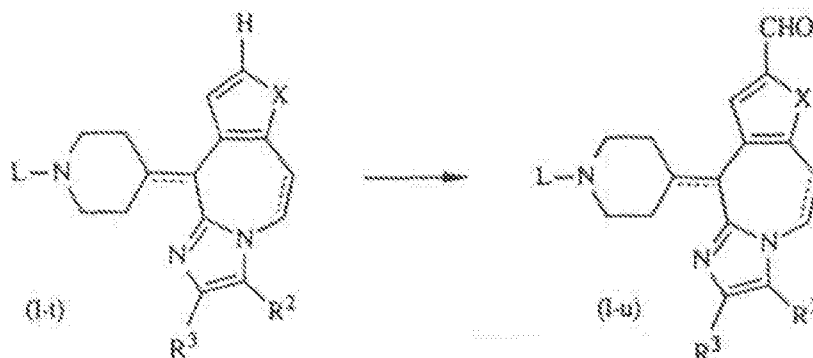
Gornja se reakcija može pogodno provesti u reakcijski inertnom otapalu i u prisutnosti baze, kako je to prije opisano za pripravu spojeva formule (I-e) iz spojeva formule (I-c) i za spojeve formule (I-1) iz intermedijera formule (VII-b).

- 5 Spojevi formule (I), u kojima je R^1 halogen, a spomenuti su spojevi predstavljeni formulom (I-s), mogu se prirediti reakcijom spoja formule (I) u kojoj R^1 je vodik, a spomenuti spoj je predstavljen formulom (I-t), sa odgovarajućim reagensom za halogeniranje, u reakcijski inertnom otapalu.



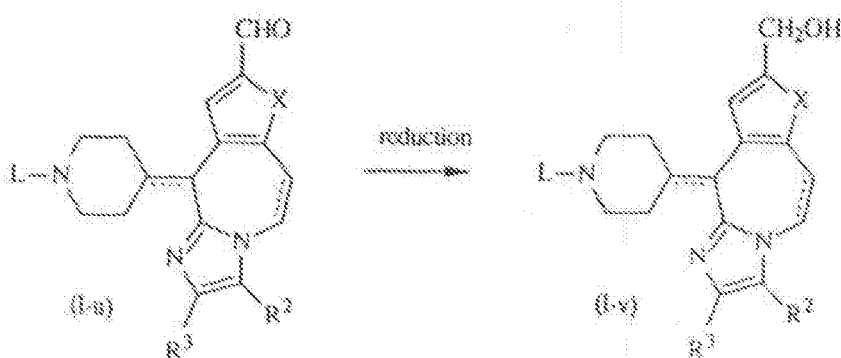
- 10 Pogodan reagens za halogeniranje u gornjoj reakciji je, npr. jedan N-halogenamid, kao što je N,-bromsukcinimid; dihalogenid, npr. klor, brom, u prisutnosti katalizatora, npr. željeza; hipohalitna kiselina, npr. hipoklorasta kiselina i sl. Pogodno je reakcijski inertno otapalo, na primjer jedno dipolarno aprotično otapalo, npr. N,N-dimetilformamid, N,N-dimetilacetamid i sl. Spojevi formule (I), u kojima je R^1 formil, a spomenuti su spojevi predstavljeni formulom (I-u), mogu se prirediti formulacijom spoja formule (I-t).

15



- 20 Spomenuta se formilacija može pogodno provesti u prisutnosti reagensa za formilaciju, kao što su, na primjer, fosforiklorid i formamid, npr. N,N-dimetilformamid (Vilsmeier-Haack), cink, cijanid i klorovodična kiselina (Gatterman), triklormetan i ioni hidroksida (Reimer-Tiemann), i sl.

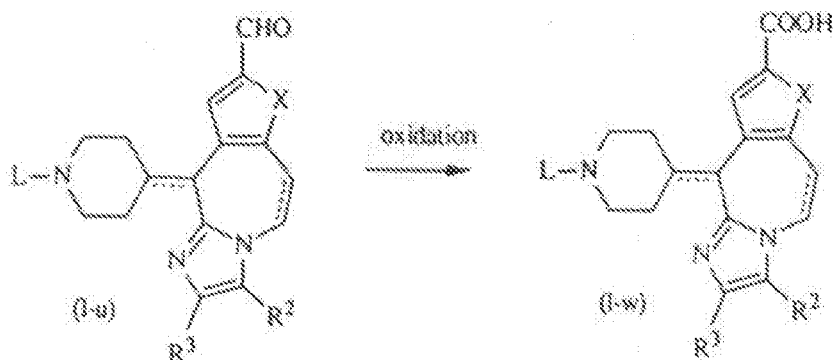
Spojevi formule (I), u kojima je R^1 hidroksimetil, a spomenuti su spojevi predstavljeni formulom (I-v), mogu se prirediti redukcijom spoja formule (I-u) u reakcijski inertnom otapalu.



25

Pogodni su reduktivni reagensi primjerice metalni hidridi, npr. litijev aluminijev hidrid, natrijev borohidrid, natrijev cijano-borohidrid i sl. Odgovarajuće reakcijski inertno otapalo za gornju reakciju redukcije je, na primjer alkohol, kao metanol, etanol, 2-propanol i sl.

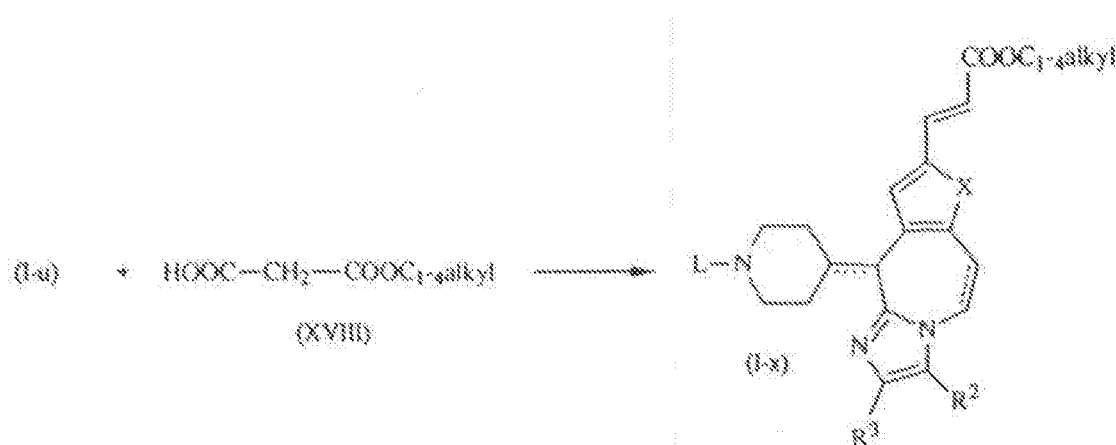
- 5 Spojevi formule (I), u kojima je R hidroksikarbonil, a spomenuti su spojevi predstavljeni formulom (I-w), mogu se prirediti oksidacijom spoja formule (I-u).



- 10 Pogodno oksidativno sredstvo je npr. permanganat, kromna kiselina, srebreni oksid, srebreni nitrat, i to u prisutnosti baze, npr. kalijeva hidroksida i sl.

Spojevi formule (I), u kojima je R¹ C₁₋₄alkiloksikarbonil etenil, a spomenuti su spojevi predstavljeni formulom (I-x), mogu se prirediti reakcijom spoja formule (I-u) sa reagensom formule (XVIII) u prisutnosti baze, npr. piperidina i sl.

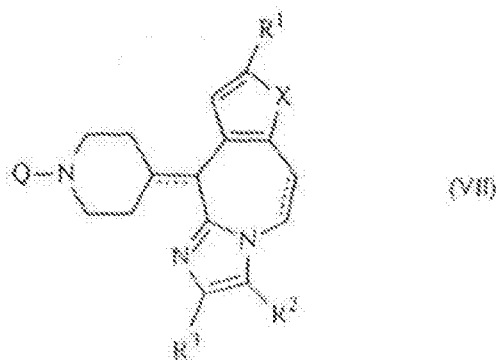
15



- 20 Spojevi formule (I-x) mogu se zatim hidrolizirati u spoj formule (I), u kojoj je R¹ hidroksikarboniletetil, u prisutnosti kiseline ili baze. Spojevi formule (I) mogu se zatim prevesti u bilo koju drugu prema poznatim postupcima transformacije funkcionalnih grupa. Na primjer, spojevi formule (I), u kojima L sadržava C₁₋₄alkiloksikarbonilni dio, mogu se hidrolizirati u spoj formule (I) u kojem L sadrži hidroksikarbonilni dio, u prisutnosti kiseline ili baze. Spojevi formule (I), u kojima je L cijanofenil-C₁₋₆alkil, mogu se prevesti u spoj formule (I) u kojem je L aminokarbonilfenil-C₁₋₆alkil, obradom nekom kiselinom kao što je, npr. octena kiselina, sumporna i sl., u vodenom mediju.

25

Spojevi formule (VII-a do VII-g), koji se pojavljuju u gore opisanim preparacijama, novi su i posebno su razvijeni za upotrebu kao intermedijeri u spomenutim preparacijama. S tim u svezi, prikazani se pronalazak odnosi također na nove spojeve formule



farmaceutski prihvatljive dodatne soli ili stereokemijski izomernog njihova oblika, gdje je:

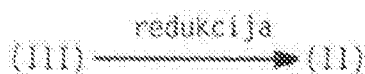
5 X R¹, R² i R³ označavaju kao što je definirano za spojeve formule (I);

Q predstavlja (C₁₋₆alkil ili fenil)oksikarbonil, C₁₋₄alkil-karbonil ili C₁₋₆alkil supstituiran sa halo, cijano, amino, izotiocijanato, (4-amino-3-piridinil) aminotio karbonilamino, (CH₃O)₂CH-CH₂-NH-C(=NCH₃)-NH, ili metilsulfoniloksi.

10

Posebno su zanimljivi spojevi formule (VII) oni u kojima Q predstavlja (C₁₋₆alkil ili fenil)oksikarbonil, C₁₋₄alkilkarbonil ili C₁₋₆alkil supstituiran sa cijano ili amino, od kojih su farmaceutski prihvatljive dodatne soli i stereokemijski izomerne forme.

15 U slijedećim je poglavljima opisano nekoliko metoda pripreve polaznih materijala korištenih u gornjim preparacijama. Intermedijeri formule (II) mogu se prirediti iz odgovarajućih ketona formule (III) redukcijom



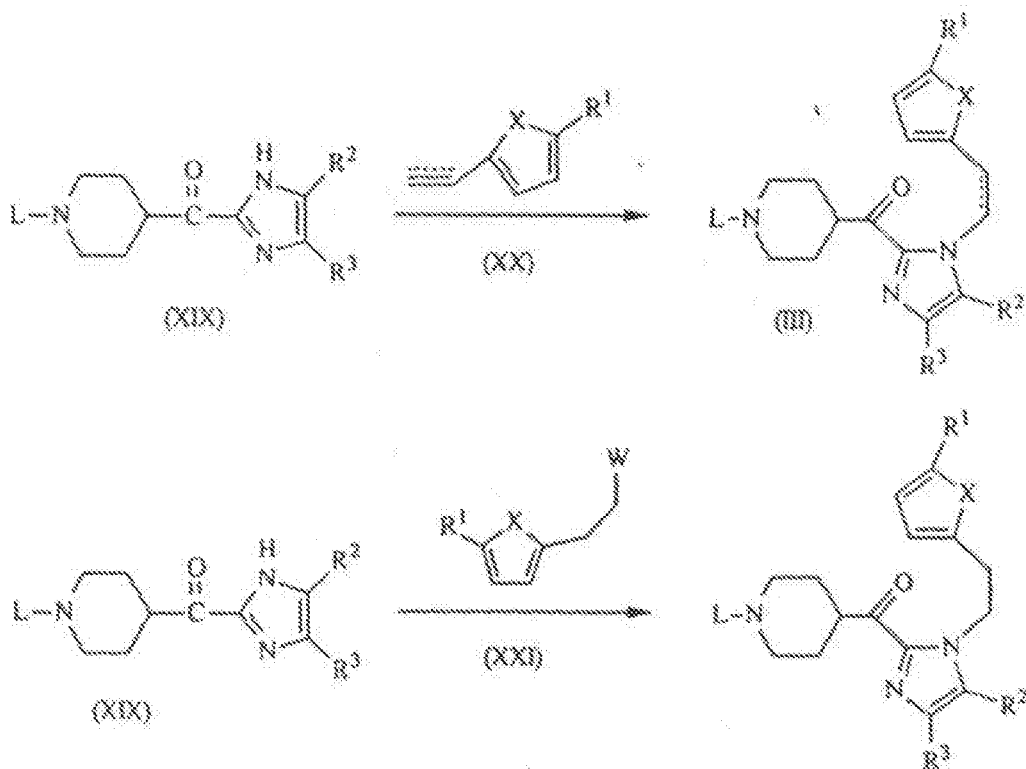
20 Spomenuta se reakcija može pogodno provesti redukcijom polaznog ketona (III) sa vodikom u otapalu kao što je npr. metanol, etanol; u kiselini, npr. octenoj kiselini; u esteru, npr. etil acetatu; u prisutnosti katalizatora hidrogenacije, npr. paladija na ugljenu ili platine na ugljenu ili Raney niklja.

25 Da bi se povećala brzina reakcije, smjesa se može zagrijavati, a može se, po želji, povećati i pritisak plina vodika. Alternativno, alkoholi formule (II) mogu se također prirediti redukcijom ketona (III) sa reduktivnim sredstvom kao što je npr. litijev aluminijev hidrid, natrijev borohidrid, natrijev cijanoborohidrid i sl. u pogodnom otapalu, kao što je na primjer, neki eter, npr. 1,1'-oksibisetan, tetrahidrofuran i sl.; alkohol, npr. metanol, etanol i sl.

30 Ketoni formule (III), u kojima iscrtkana linija nije odabrana veza, mogu se prirediti N-alkiliranjem intermedijera formule (XIX) sa reagensom formule (XXI) u kojoj W predstavlja reaktivnu slobodnu grupu, kao što je ranije definirano.

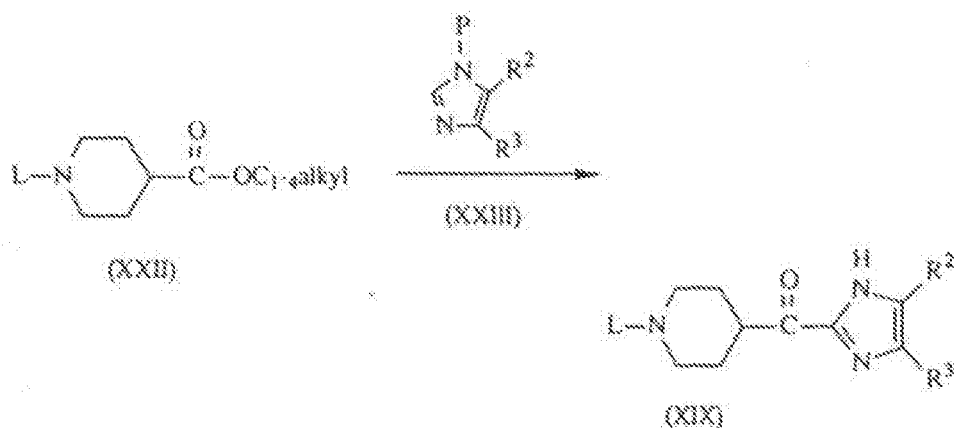
Spomenuta se reakcija N-alkiliranja može pogodno provesti prema postupcima korištenim za pripravu spojeva formule (I-e) iz spojeva formule (I-c).

35 Ketoni formule (III) mogu se prirediti dodatkom spoja formule (XIX) u reagens formule (XX), pod reakcijskim uvjetima opisanim prije za pripremu spojeva formule (I-g) iz spojeva formule (I-c)



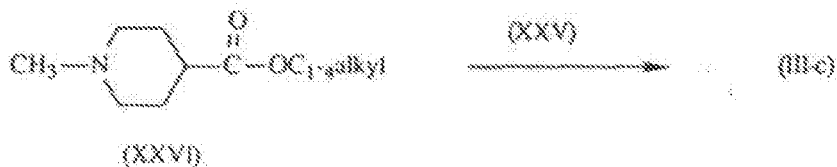
Nadalje, ketoni formule (III), u kojoj iscrtana linija nije odabrana veza, mogu se također prirediti reduktivnom N-alkilacijom spojeva formule (XIX) pod uvjetima reakcije opisanim za pripremu spojeva formule (I-f) iz spojeva formule (I-c).

Intermedijeri formule (XIX) pogodno se pripravlja reakcijom estera formule (XXII) sa zaštićenim derivatom imidazola formule (XXIII), u prisutnosti jake baze, kao što je npr. metil, litij, butil litij, natrijev amid, dialkil litijev amid, npr. diizopropil litijev amid, ili njihova smjesa, u reakcijski inertnom otapalu, npr. tetrahidrofuranu, heksanu, metilbenzenu i sl. ili u njihovoj smjesi.



U (XXIII) P predstavlja zaštitnu grupu, kao što je na primjer, di(C₁₋₄alkoksi)-metil, C₁₋₄alkoksimetil, benzensulfonil, trimetil-sililetoksimetil, N,N-dialkilaminometil, koja se može ukloniti kiselinskom hidrolizom. Reakcija (XXII) i (XXIII) povoljno se izvodi pri nižim temperaturama. Na primjer, reagens (XXIII) se može dodati jakoj bazi kod temperature između cca -80 i -40°C. Zatim se doda ester (XXII) i ostavi se smjesa da se polako ugrije na sobnu temperaturu, lako dobiveni produkt se prevede u intermedijer (XIX) veoma blagom kiselom hidrolizom te se izolira na uobičajeni način. Ketoni formule (III), gdje L predstavlja metil, mogu se prirediti iz ketona u kojima L predstavlja vodik, reduktivnom alkilacijom sa forma ldeh i dom, prema ranije opisanim metodama za pripremu spojeva formule (I-f) iz spojeva formule (I-c).

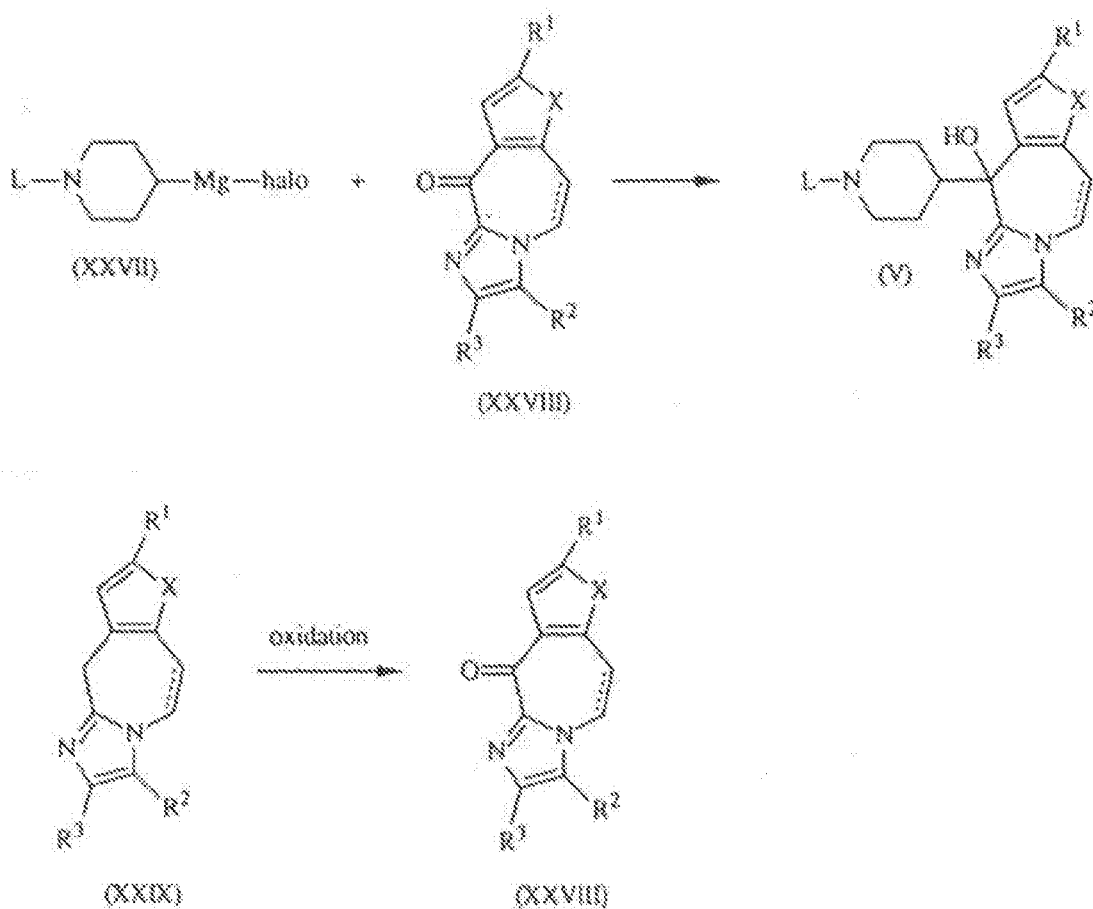
smjesa ostavi da se ugrije na sobnu temperaturu.



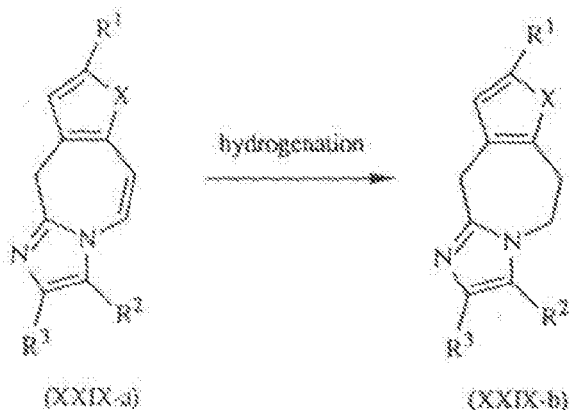
- 5 Intermedijeri formule (V) se mogu pripremiti dodatkom Grignarova reagensa (XXVII) ketonu formule (XXVIII) u reakcijski inertnom otapalu, npr. tetrahidrofuranu.

Triciklički se ketoni formule (XXVIII) redom pripremaju iz intermedijera formule (XXIX) oksidacijom sa pogodnim oksidansom u reakcijski inertnom otapalu.

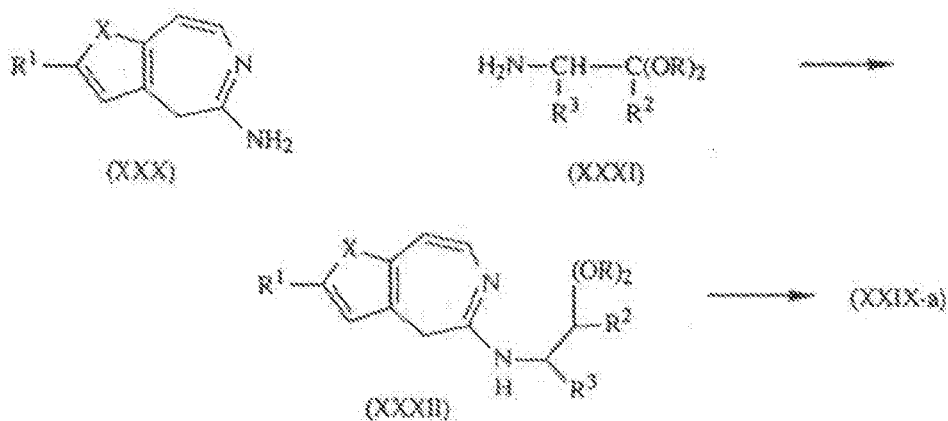
10



- 15 Pogodni su oksidansi, na primjer, mangan dioksid, selen dioksid, cer amonij hitrat i sl. Reakcijski inertna otapala su, na primjer, halogenirani ugljikovodici, npr. diklormetan, triklormetan i sl. Spojevi formule (XXIX) u kojima iscrtane linije ne predstavljaju odabranu vezu, mogu se prirediti iz odgovarajućih spojeva formule (XXIX), gdje spomenute iscrtkane linije predstavljaju odabranu vezu, prema poznatim postupcima hidrogenacije, npr. reakcijom sa vodikom u prisutnosti katalizatora hidrogenacije.



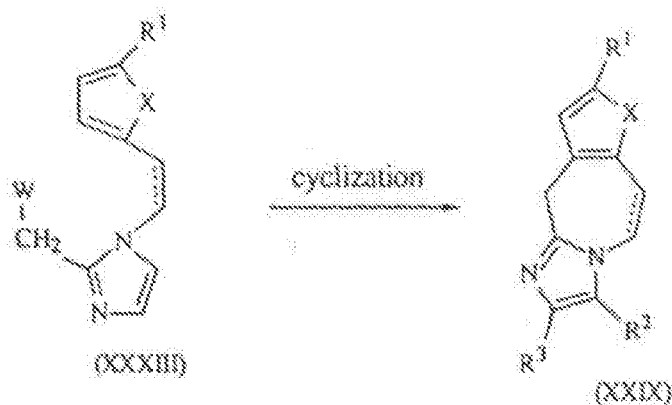
5 Intermedijeri formule (XXIX-a) se mogu prirediti iz benzazepina formule (XXX) reakcijom sa reagensom formule (XXXI) i ciklizacijom tako dobivenog intermedijera (XXXII), u kiselj sredini. U (XXXI) R predstavlja C₁₋₄alkil ili obadva radikala R uzeta zajedno predstavljaju C₂₋₆alkandiil, npr. 1,2-etandiil, 1,3-propandiil, 2,2-dimetil-1,3-propandiil.



10 Priprava spoja (XXXII) se pogodno obavlja miješanjem i zagrijavanjem reaktanata u reakcijski inernom otapalu, kao što je na primjer neki alkohol, kao metanol, etanol i sl.

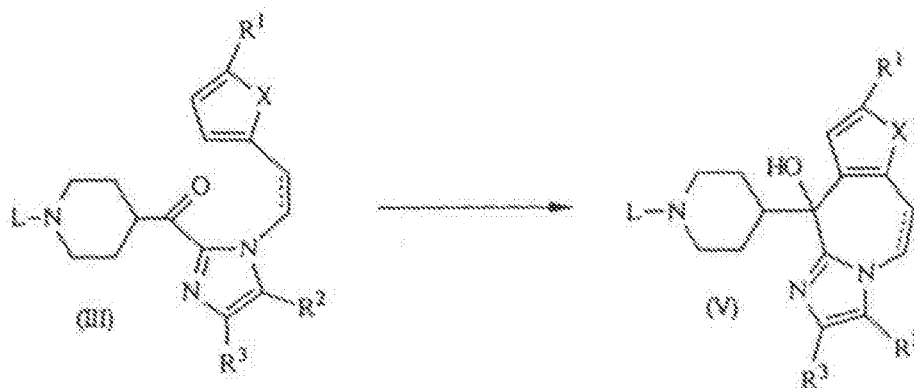
Reakcija ciklizacije je u intermedijere formule (XXIX-a) provodi se miješanjem i grijanjem polaznog materijala (XXXII) u nekoj karboksilnoj kiselini, npr. u octenoj, propanskoj ili u smjesi sa mineralnom kiselinom, npr. sa solnom kiselinom.

15 Intermedijeri formule (XXIX) mogu se također prirediti ciklizacijom intermedijera formule (XXXIII).



20 Spomenuta se reakcija ciklizacije pogodno provodi u prisutnosti Lewisove kiselini, npr. aluminijeva klorida i sl. U nekim slučajevima može biti povoljno reakcionoj smjesi dodati pogodnu količinu natrijeva klorida.

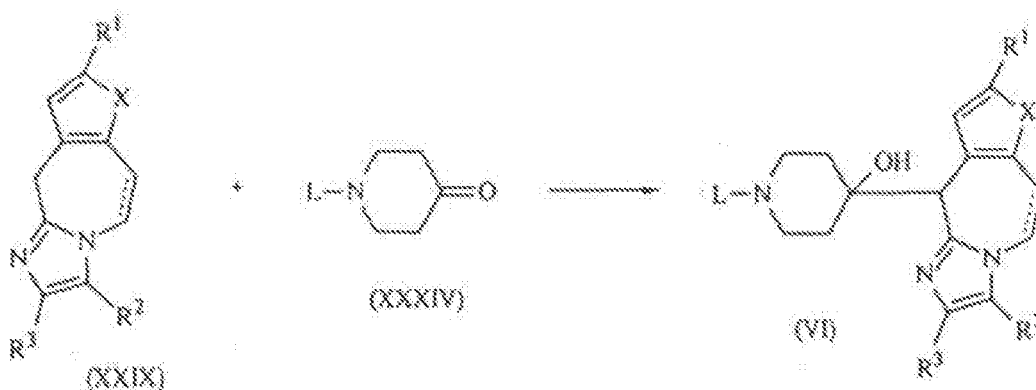
Intermedijeri formule (V) mogu se također prirediti ciklizacijom intermedijera formule (III) u prisutnosti kiseline u reakcijski inertnom otapalu.



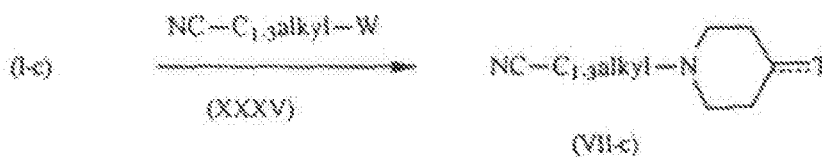
5

Odgovarajuće kiselina u gornjoj reakciji je primjerice Lewisova kiselina, kao npr. stanum (IV) klorid i sl. Pogodno reakcijski inertno otapalo je primjerice halogenirani ugljikovodik, npr. diklormetan, 1,2-diklorektan i sl.

10 Intermedijeri formule (VI) mogu se prirediti reakcijom ketona formule (XXXIV) sa intermedijerom formule (XXIX) u prisutnosti npr. litijeve diizopropilamida u reakcijski inertnom otapalu, npr. tetrahidofuranu.



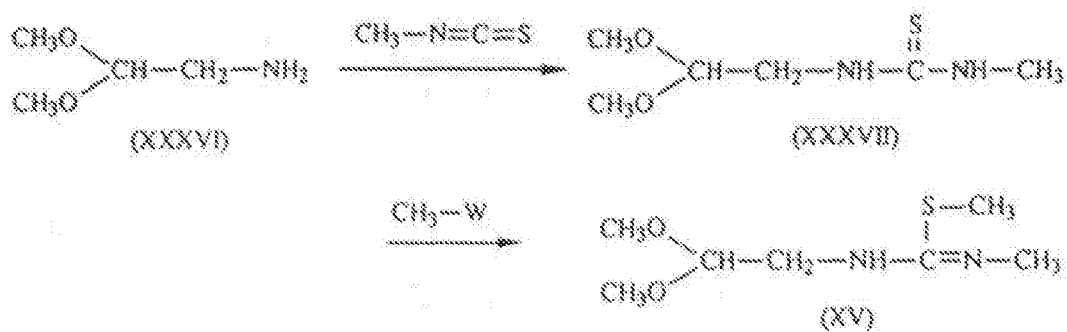
15 Intermedijeri formule (VII-c) se mogu prirediti N-alkiliranjem spoja formule (I-c) sa reagensom formule (XXXV), prema prije opisanim postupcima za pripremu spojeva formule (I-e).



20 Intermedijeri formule (VII-d) se mogu prirediti iz spojeva formule (I-k), gdje je Y kisik, reakcijom sa reagensom za halogenaciju, kao što je npr. tionil klorid, fosfor triklorid, fosforil klorid i sl., ili reakcijom sa reagensom za sulfoniranje, kao što je npr. metansul-fonilklorid, 4-metilbenznsulfonilklorid i sl.

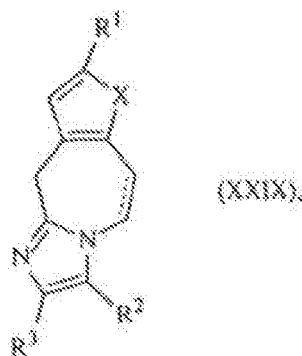


Intermedijeri formule (XV) mogu se prirediti prema slijedećem nizu reakcija:



- 5 Reakcija spoja (XXXVI) sa izotiocijanatom reagensom može se pogodno provesti u reakcijski inertnom otapalu kao što je neki eter, npr. tetrahidrofuran i sl. Rezultirajući intermedijer formule (XXXVII) se metilira u reakcijski inertnom otapalu, kao što je npr. neki keton, primjerice 2-propanon i sl.

- 10 Spojevi formule (XXIX) koji se pojavljuju u pripremanjima ranije opisanim, novi su, a bili su razvijeni posebno za upotrebu kao intermedijeri u spomenutim preparacijama. Stoga se prikazani pronalazak također odnosi na nove spojeve formule



- 15 na njihove oblike dodatnih soli i na stereokemijske izomerne forme, u kojima su R^1 , R^2 , R^3 i X onakvi kakvi su definirani pod formulom (I).

- 20 Spojevi formule (I) i neki od spojeva formule (VII), osobito oni kod kojih Q predstavlja (C_{1-6} alkil ili fenil) oksikarbonil, C_{1-4} alkilkarbonil ili C_{1-6} alkil supstituiran sa cijano ili amino, farmaceutski prihvatljive dodatne soli i stereokemijski izomerne forme, posjeduju korisna farmaceutska svojstva. Ovi su osobito aktivni antialergijski agensi, čija se aktivnost može jasno pokazati rezultatima ispitivanja dobivenim u brojnim indikativnim testovima.

Antihistaminska aktivnost se može pokazati u:

- 25 "Zaštita štakora od spoja 48/80-djelovanje na smrtnost" (Arch.Int. Pharmacodyn. Ther., 234, 164-176, 1978);
 "Histamin - djelovanje na smrtnost zamoraca" test (Arch.Int.Pharmacodyn. Ther., 251, 39-51, 1981);

a široka antialergijska aktivnost se može pokazati u

- 30 "Pasivna kožna anafilaksa u štakora" test (Drug Dev.Res., 5, 137L145, 1985)(Za neke spojeve ovaj je test modificiran zamjenom spoja 48/80 sa *Ascaris* allergens);

"*Ascaris* alergija pasa" test (Arch.Int.Pharmacodyn. Ther., 251, 39-51, 1981. i Drug Dev.Res., 8, 95-102, 1986)

- 35 Spojevi prikazanog pronalaska pokazuju široki spektar antialergijskog profila, kao što je očito iz rezultata dobivenih različitim postupcima testiranja, gore citiranim.

Druga prednost spojeva prikazanog pronalaska sastoji se u njihovoj izvanrednoj oralnoj aktivnosti. Prikazani spojevi primijenjeni oralno, pokazali su praktično jednaku moć kao isti primijenjeni potkožno. Osobito važna prednost

prikazanih spojeva je odsustvo sedativnog svojstva kod terapijskih doza, što je inače nezgodna nuspojava vezana uz mnoge antihistaminske i antialergijske spojeve.

5 Ne-sedativno svojstvo prikazanih spojeva se može pokazati, npr., rezultatima dobivenim studijom ciklusa san -budnost u štakora (*Psychopharmacology*, 97,436-442, (1989).

Druga se važna osobina prikazanih spojeva odnosi na njihov brzi nastup djelovanja i na njegovo povoljno trajanje.

10 U pogledu njihova antialergičnog djelovanja, spojevi formule (I) i spojevi formule (VII), u kojima Q predstavlja (C=alkil ili fenil) oksikarbonil, C₁₋₄alkilkarbonil ili C₁₋₆alkil supstituiran sa cijano ili amino, te njihove dodatne soli, veoma su korisne u obradi širokog raspona alergijskih bolesti, kao što je, na primjer, alergijski rinitis, alergijski konjuktivitis, kronična urtikarija, alergijska astma i sl. S obzirom na njihova korisna antialergijska svojstva prikazani spojevi se mogu formulirati u različite farmaceutske oblike u svrhu primjene. Da bi se priredio antialergijski sastav ovoga pronalaska, djelotvorna se količina pojedinog spoja, u obliku bazne ili kisele dodatne soli, kombinira kao aktivna 15 sastojina u smjesu sa farmaceutski prihvatljivim nosačem, s kojim se mogu izraditi raznoliki oblici, ovisno o obliku pripreme poželjne za primjenu. Ovi su farmaceutski sastavi poželjni za pogodan oblik pojedinačne doze, osobito za oralnu primjenu, rektalnu, perkutanu ili parenteralnu primjenu. Na primjer, u pripravi sastava u obliku oralne doze, može se koristiti svaki od uobičajenih farmaceutskih medija, kao što je na primjer, voda, glikoli, ulja, alkoholi i sl. u slučaju oralnih tekućih pripravaka, kao što su suspenzije, sirupi, eliksiri i otopine; ili čvrsti nosači kao što je škrob, 20 šećeri, kaolin, maziv, veziva, sredstva za dezintegraciju i sl., u slučaju prašaka, pilula, kapsula i tableta. Radi njihove lake primjene, tablete i kapsule predstavljaju najpovoljniju formu oralne jedinične doze, pa se u tom slučaju očito koriste čvrsti farmaceutski nosači. Za parenteralne sastave, nosač će obično obuhvatiti sterilnu vodu, barem u najvećoj mjeri, iako mogu biti uključeni i drugi sastojci, npr. sredstva za poboljšanje topljivosti. Otopine za injekcije mogu, na primjer, u pripravcima sadržavati otopinu soli, otopinu glukoze ili smjesu soli i glukoze u otopini. Mogu se također 25 prirediti suspenzije za injekcije, u kojem slučaju se mogu koristiti odgovarajući tekući nosači, sredstva za suspenzije i sl. U sastavima pogodnim za perkutanu primjenu nosač najčešće obuhvaća sredstvo za poboljšanje penetracije i/ili pogodno sredstvo za močenje, najradije kombinirano sa pogodnim aditivima različite prirode, u manjim proporcijama, koji ne dovode do značajnog štetnog utjecaja na kožu. Spomenuti aditivi mogu olakšati primjenu na kožu i/ili mogu pomoći u 30 pripravi željenih sastava. Ovi sastavi mogu biti primjenjivani na različite načine, npr., kao flasteri preko kože, kao masti ili maziva. Kisele dodatne soli prikazanih spojeva, radi svojih povećanih topljivosti u vodi, očito su pogodnije za pripravu vodenih sastava.

Posebna je prednost da se gore spomenuti farmaceutski sastavi oblikuju u formi jediničnih doza, koje olakšavaju primjenu i jednolikost doziranja. Oblik jedinične doze, koji se koristi u specifikaciji i patentnom zahtjevu, odnosi se na 35 fizički odvojene jedinice pogodne za pojedinačne doze, koje sadrže unaprijed određenu količinu aktivnog sastojka, proračunatu za postizavanje željenog terapijskog učinka, zajedno sa potrebnim farmaceutskim nosačem. Primjeri takvih oblika jediničnih doza su tablete (uključujući presvučene tablete), kapsule, pilule, paketići praškova, vafli, otopine i suspenzije za injekcije, žličice i žlice i sl. te njihovi posebni višekratnici.

40 Prikazani se pronalazak također odnosi na obradu toplokrvnih životinja koje pate od spomenutih alergijskih bolesti, kojima se daju djelotvorne antialergijske količine spoja (I) ili spoja (VII), gdje Q predstavlja (C₁₋₆alkil ili fenil) oksikarbonil, C₁₋₄alkil-karbonil ili C₁₋₆alkil supstituiran sa cijano ili amino, ili farmaceutski prihvatljiv oblik njihove dodatne soli. Općenito se smatra da djelotvorna antialergijska količina iznosi od cca 0,001 mg/kg do cca 20 mg/kg tjelesne težine, no više se preporuča od cca 0,01 mg/kg do cca 5mg/kg tjelesne težine.

45 Slijedeći su primjeri navedeni s namjerom da prikažu, a ne da ograniče uvid u izneseni pronalazak u svim njegovim aspektima.

Eksperimentalni dio

A. Priprava intermedijera

50 a) Smjesa od 17,8 g 2-(1-metil-1H-pirol-2-il)etil metansulfonata (estera), 11,7g 1H-imidazola, 14 g kalijeva karbonata i 410 ml tetrahidrofurana, miješa se tri dana na temperaturi refluksa. Nakon ohlađenja reakciona se smjesa otpari, a ostatak se dodaje u vodu. Produkt se ekstrahira sa diklormetanom, a ekstrakt se osuši, filtrira i otpari. Ostatak se čisti kromatografijom u koloni (silikagel; CH₂Cl₂/CH₃ OH 95:5). Eluat željene frakcije se otpari, a ostatak se otpara sa metilbenzenom (3x). Produkt se odfiltrira i osuši, dajući prinos od 9,3 g (61,7%) 1-2-(1-metil-1H-pirol-2-il)etil -1H-imidazola (interm. 1);

60 b) Miješanoj i ohlađenoj (-70°C) smjesi od 5,5 g 1-metil-N-(1-metil-etil)-etanamina i 100 ml tetrahidrofurana, u atmosferi dušika, bilo je dodano 15,0 g (kap po kap) otopine n-butil litija u heksanu 2,5M. Nakon 15 minuta miješanja kod -40°C, bilo je dodano kap po kap 8,76 g intermedijera (I) kod -70°C, te nakon 1 sat 9,4 grama etil

1-metil-4piperidin karboksilata. Sve je miješano najprije 1 sat kod -70°C, a zatim 2 sata na sobnoj temperaturi, razrijeđeno vodom i otpareno. Ostatak je dodan u vodu i produkt je ekstrahirano sa diklometanom. Ekstrakt je osušen, filtriran i otparen, a ostatak je pročišćen kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5 - 80:20). Eluat željene frakcije otparen dajući prinos od 9 g (60,0%) (1-metil-4-piperidinil) 1-2-(1-metil-1H-pirol-2-il)etil - 1H-imidazol-2-il metanon (interni.2).

Primjer 2

a) Miješanoj i hlađenoj (na ledenoj kupelji) smjesi od 49 grama 1-metil-1H-pirol-2-etanola, 47,6 g N,N-dietiletanamina i 500 ml diklormetana dodano je u obrocima 34 ml metansulfonilklorida.

Miješanje je nastavljeno preko noći kod sobne temperature. Reakciona je smjesa razrijeđena vodom i produkt je ekstrahirano sa diklormetanom. Ekstrakt je osušen, filtriran i otparen, dajući prinos od 85,5g (100%) 1-metil-1H-pirol-2-anatolmetansulfonata (estera) (interm.3);

b) Miješanoj smjesi od 1,3 ml disperzije natrijeva hidrida u mineralnom ulju (50%) i 150 ml N,N-dimetilformamida, u atmosferi dušika, dodano je u obrocima 1,65 g 4-metil-1H-imidazola te nakon 1 h miješanja kod sobne temperature, kap po kap otopine od 5,1 g intermedijera (3) u nešto dimetilformamida. Miješanje kod sobne temperature je nastavljeno 4 sata. Reakciona je smjesa preliuta u ledenu vodu i produkt je ekstrahirano sa diklormetanom. Ekstrakt je osušen, filtriran i otparen, a ostatak je preveden u (E)-2-butendioat (1:1); mp. 137,3°C (interni. 4);

c) Miješanoj i ohlađenoj (-70°C) smjesi od 17,2 g 1-metil-N-(1-metiletil) -etanamina i 300 ml tetrahidrofurana, u atmosferi dušika dodano je u obrocima 42,2 g otopine n.butil litija u heksanu 2.5M. Nakon 15 minuta miješanja na -40°C dodana je kap po kap otopina od 23,5 g intermedijera (4) u 100 ml tetrahidrofurana, kod -70°C. Miješanje je nastavljeno 1 sat kod sobne temperature, a zatim je dodana otopina od 23,3 g etil 1-metil-4-piperidinkarboksilata u 100 ml tetrahidrofurana kod -70 C. Nakon 1 sat miješanja kod -70°C te preko noći na sobnoj temperaturi, reakciona je smjesa razrijeđena vodom i otparena. Ostatak je dodan u vodu, a zatim je produkt ekstrahirano sa diklormetanom. Ekstrakt je osušen, filtriran i otparen. Ostatak je čišćen kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃-OH(NH₃) 97:3). Eluat željene frakcije je otparen, te je dao prinos od 32,2 g (82,6%) 4-metil-1-2-(1-metil-1H-pirol-2-il)etil-1H-imidazol-2-il (1-metil-4-piperidinil)metanona; t.t. 80,6°C (interm.5).

d) Miješanoj smjesi od 26 ml disperzije natrijeva hidrida u mineralnom ulju (50%) u 100 ml N,N-dimetilformamida, u atmosferi dušika, dodano je kap po kap, 31 g 4-metil-1H-imidazola i nakon 1 sat kap po kap otopine od 99,6 g intermedijera (3) u 100 ml N,N-dimetilformamida. Miješanje je nastavljeno 4 sata te je reakciona smjesa prebačena u ledenu vodu. Produkt je ekstrahirano sa diklormetanom, a ekstrakt je osušen, filtriran i otparen. Ostatak je preveden u (E)-2-butendioat (1:1) sol u etanolu. Sol je dva puta prekrizalizirano iz etanola i zatim ulivena u vodu. Nakon zaluživanja sa K₂CO₃ produkt je ekstrahirano sa diklormetanom. Ekstrakt je sušen, filtriran, obrađen aktivnim ugljenom, ponovno filtriran te otparen, dajući prinos od 29,6 g (41,2%) 4-metil-1-2-(1-metil-1H-pirol-2-il)etil - 1H-imidazola. Spojeni su matični lugovi otpareni, a ostatak je obrađen kao i talog. Ostatak je zatim čišćen kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH 97:3). Eluat željene frakcije je otparen, a ostatak je preveden u etandioat (1:1) sol u 2-propanonu. Sol je prebačena u vodu i dalje obrađena slično kao i prije, dajući 16,4 g (22,8%) 5-metil-1-2-(1-metil-1H-pirol-2-il)etil -1H-imidazola (interm.6);

e) Miješanoj i ohlađenoj (-70°C) smjesi od 12 g 1-metil-N-(1-metiletil)--etanamina i 350 ml tetrahidrofurana, u atmosferi dušika, dodana je u obrocima 29,2 g otopine n.butil litija u heksanu 2.5M. Nakon 15 minuta miješanja kod -40°C dodano je, kap po kap, otopine od 16,4 g intermedijera (6) u nešto tetrahidrofurana, kod -70°C. Miješanje kod -70°C je nastavljeno još 1 sat, a zatim je kap po kap, dodana otopina od 16,4 g etil 1-metil-4-piperidin-karboksilata u nešto tetrahidrofurana. Sve je miješano 1 sat kod -70 C te preko noći na sobnoj temperaturi, zatim je razrijeđeno vodom i otpareno. Ostatak je razdijeljen između vode i diklormetana. Vodeni je sloj odijeljen i ponovno ekstrahirano sa diklormetanom. Spojeni organski slojevi su osušeni, filtrirani i otpareni. Ostatak je čišćen kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH (NH₃) 97:3 95:5). Eluat željene frakcije je otparen, dajući prinos od 18 g (65,81) 5-metil-1-2-(1-metil-1H-pirol-2-il) etil -1H-imidazol-2-il (1-metil-4-piperidinil)metanona (interm.7).

Primjer 3

Miješanoj i ohlađenoj (na ledenoj kupelji) smjesi od 9,3 g intermedijera (I), 19 g N,N-dietiletanamina i 150 ml acetonitrila, dodano je, kap po kap, 34,8 g etil 4-klorokarbonil-1-piperidin karboksilata, držeći temperaturu ispod 20°C. Nakon dva sata miješanja na sobnoj temperaturi te 4 sata na temperaturi refluksa, dodano je u obrocima 16 ml NaOH 50%. Miješanje je nastavljeno još pola sata na temperaturi refluksa. Reakciona smjesa je otparena, a ostatak je prebačen u vodu. Produkt je ekstrahirano sa diklormetanan, a ekstrakt je osušen, filtriran i otparen. Produkt je odfiltriran i osušen, dajući prinos od 25 g (1000%) etil 4- 1- 2-(1-metil-1H-pirol-2-il)etil -1H-imidazol-2-il karbonil - 1-piperidinkarboksilata (interm.8).

Primjer 4

a) Miješanoj i ohlađenoj (0°C) smjesi od 13 g 2-tiofenetanola i 15,3 g N,N-dietiletanamina u 90 ml diklormetana, dodano je, kap po kap 8,6 ml metansulfonil klorida. Miješanje je nastavljeno pola sata a zatim je reakciona smjesa prana ledenom vodom, osušena, filtrirana i otparena. Ostatak je dodan u 2,2'-oksibispropan i sve je ponovno otpareno, dajući prinos od 20 g (95,7%) 2-tiofenetanol metansulfonata (estera) (interm. 9);

Na sličan su način priređeni:

1H-pirol-2-etanol metansulfonat (ester) (interm.10 i 5-metil-2-furanetanol metansulfonat (ester) (interni. 11).

b) Miješanoj i ohlađenoj (-70°C) smjesi od 132 g (1-metileti 1)-2-propanamina u 3540 ml tetrahidrofurana, u atmosferi dušika, dodano je, u obrocima, 340 g otopine n.butil litija u haksanu 2,5M. Nakon 15 minuta miješanja kod -40°C, smjesa je ohlađena na -70°C te je dodano 170 g 1-(1,1-dietoksimetil)-1H-imidazola, kap po kap. Reakciona je smjesa miješana na toj temperaturi 1 sat, a onda je dodano, kap po kap, 283 g 1,1-dimetileti 1 4-(etiloksikarobnil-1-piperidinkarboksilata. Ta je smjesa miješana najprije 1 sat kod -70°C, a zatim 18 sati kod sobne temperature. Smjesa je razložena sa 50 ml vode, zatim je zakiseljena klorovodičnom kiselinom (pH 4-5) ispod 10°C, zatim je 15 minuta miješana kod 10°C i obrađena sa kalijevim karbonatom. Reakciona je smjesa otparena, ostatak prebačen u vodu i produkt je ekstrahiran sa diklormetanom. Ekstrakt je osušen, filtriran i otparen. Ostatak je očišćen kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃CN 85:15). Eluat željene frakcije je otparen, dajući prinos nakon kristalizacije sa acetnitrilom, od 182 g (65%) 1,1-dimetil-etil 4- (1H-imidazol-2-il)karbonil -1-piperidinkarbok-silata, t.t. 148,3°C (interm. 12).

Na sličan je način priređen također:

(1H-imidazol-2-il)(1-metil-4-piperidinil)metanon; t.t. 143,6°C (interm.13).

c) U miješanju smjesu od 4,3 g disperzije natrijeva hidrida u mineralnom ulju (50%) i 200 ml N,N-dimetilformamida, u atmosferi dušika, dodani je 19,5 g intermedijera (12). Nakon 1 sat miješanja kod sobne temperature, reakciona je smjesa ugrijana na 60°C i dodana je, kap po kap, otopina od 14,4 g intermedijera (9) u M-dimetilformamidu. Nakon miješanja preko noći kod 60°C, reakciona smjesa je razložena vodom, a produkt je ekstrahiran sa 4-metil-2-pentanonom. Ekstrakt je osušen, filtriran i otparen. Ostatak je očišćen kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5). Eluat željene frakcije nakon otparavanja dao je prinos od 15,7 g 1,1-dimeti leti 1 4- 1- 2-(2-tienil)-etil -1H-imidazol-2-il karbonil-1-piperidin-karboksilaza (interm. 14);

Na sličan su način također priređeni:

(1-metil-4-piperidinil) 1- 2-(1H-pirol-2-il)etil -1H-imidazol-2-il -metanon (interm. 15);

1- 2-(2-furanil)etil -1H-imidazol-2-il (1-metil-4-piperidinil)-metanon (interm. 16) i

1- 2-(5-metil-2-furanil)etil -1H-imidazol-2-il (1-metil-4-piperidinil metanon (interm.17).

d) Smjesa od 3,5 g intermedijera (14), 25 ml 2-propanol/HCl i 150ml metanola, miješa se 15 minuta kod temperature refleksa. Nakon ohlađenja istaloženi se produkt odfiltrira i osuši, dajući prinos od 7 g (89%) (4-piperidinil) 1-1-(2-tienil)etil -1H-imidazol-2-il-metanon dihidroklorida; t.t. 236,4°C (interm. 18);

e) Smjesa od 18,1 g intermedijera (18), 5 g polioksimetilena, 15 g kalijeva acetata, 2 ml tiofena, 150 ml metanola, hidrogenira se u prisutnosti 3 g katalizatora, paladija na ugljenu 10%. Nakon hidrogeniranja katalizator se odfiltrira, a filtrat se otpari. Ostatak se prebaci u vodu, diklormetan i amonijev hidroksid. Nakon 15 minuta miješanja odijeljeni se vodeni sloj ponovno ekstrahira sa diklormetanom. Spojeni slojevi diklormetana se osuše, filtriraju i otpare, dajući prinos od 15,1 g (100%) (1-metil-4-piperidinil) 1- 2-(2-tienil)etil - 1H-imidazol-2-il metanona (interm. 19).

Primjer 5

Kroz 50 ml etanola na ledenoj kupelji propušta se višak plina klorovodika. Zatim se doda 23,3 g 3-tiofenacetnitrila i miješanje se nastavlja 1 sat na ledenoj kupelji. Smjesa se ostavi preko noći u hladnjaku, onda se otparava kod 40°C sa 2,2'-oksibispropanom. Ostatak se miješa u 1,1'-oksibisetanu, a talog se odfiltrira i osuši na sobnoj temperaturi, dajući prinos od 28,8 g (73,6%) 0-etil 3-tiofenetanimidat hidroklorida (inter. 20);

b) U otopinu od 28,8 g intermedijera (20) u 150 ml 1,2-dimetoksietana, dodano je kod 15°C u obrocima 14,7 g 2,2-dimetoksietanamina. Sve je miješano preko noći i smjesa je otparena, dajući prinos od 37,1 g (100%) M2,2-dimetoksietil) 3-tiofenetanimidamid monohidroklorida (interni. 21);

c) Smjesa od 37,1 g intermedijera (21) u 150 ml octene kiseline miješa se pod dušikom. Zatim se doda u obrocima 27 g metansulfonske kiseline i sve se miješa preko noći. Smjesa se izlije na led i zaluži natrijevim hidroksidom. Talog se filtrira i vodeni se sloj ekstrahira smjesom diklormetana i metanola. Organski se sloj odijeli, osuši, filtrira i otpari. Talog i ostatak se spoje te daju prinos od 13,8 g (60%) 4-H-tieno(2,3-d)azepin-5-amina (inter-medijer 22);

d) Smjesa od 12,35 g intermedijera (22) i 15,9 g 2,2-dimetoksietanamina u 100 ml metanola miješa se preko noći na temperaturi refluksa. Reakciona se smjesa otpari i dobiven je prinos od 18,9 g (100%) N-(2,2-dimetoksietil)-4H-tieno(2,3-d)-azepin-5-amina (in-termedijer 23);

e) Smjesa od 18,9 g intermedijera (23) u 260 ml octene kiseline i 35 ml klorovodične kiseline miješa se 16 sati kod 70°C. Reakciona se smjesa otpari i ostatak se prebaci u vodu. Sve se zaluži natrijevim hidroksidom, a produkt se ekstrahira sa diklormetanom. Ekstrakt se odijeli, osuši, filtrira i otpari. Ostatak se čisti kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 95:5). Eluat željene frakcije se otpari, ostatak se osuši. Dobiven je prinos od 4,6 g (13%) 10H-imidazol(1,2-a) tieno(3,2-d)azepina (interm.24);

f) Smjesa od 4,6 g intermedijera (24) i 23 g mangan dioksida u 250 ml triklormetana mješana je 48 sati na temperaturi refluksa. Smjesa je kristalizirana iz acetonitrila, odfiltrirana i osušena, davši prinos od 2,55 g (51,6%) 10H-imidazo(1,2-a)tieno(3,2-d)azepin-10-ona; t.t. 267°C (interm. 25);

g) Smjesi od nekoliko kristala joda, 1,5 g magnezijeve žice i 10 ml tetrahidrofurana, u atmosferi dušika, dodano je 1,2 ml bromtana. Sve se zagrije do temperature refluksa i doda se, kap po kap, otopina od 8 g 4-kloro-1-metil-piperidina u 30 ml tetrahidrofurana. Nakon jednog sata refluksiranja dodano je u obrocima, 30 ml tetrahidrofurana i 10,1 g intermedijera (25) te je nastavljeno refluksiranje još 30 minuta. Nakon ohlađenja dodana je otopina NH₄Cl i produkt je ekstrahiran sa triklormetanom. Ekstrakt je odijeljen, osušen, filtriran i otparen, a ostatak je očišćen kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5-CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 90:10). Eluat željene frakcije je otparen, a ostatak je osušen te je dobiven prinos od 9,9g (65,5%) (±)-10-(1-metil-4-piperidinil)-10H-imidazo(1,2-a)tieno(3,2-d)azepin-10-01, (interm. 26).

Primjer 6

a) Smjesa od 34 g (1H-imidazol-2-il)(4-piperidinil)metanondihidrobromida, 20 g benzaldehida i 15 g kalijeva acetata u 500 ml metanola i 1ml otopine tiofena u metanolu (4%), hidrogenirana je kod normalnog pritiska i 50°C, u prisutnosti 3 g katalizatora, paladija na ugljenu 10%. Nakon što je proračunata količina vodika propuštena, katalizator je odfiltriran i filtrat je otparen. Ostatak je raspodijeljen između diklormetana i NH₄Cl (aq.). Vodeni je sloj ekstrahiran sa diklormetanom, a spojeni organski slojevi su osušeni, filtrirani i otpareni. Ostatak je prenesen u vodu, zakiseljen klorovodičnom kiselinom te ispran dvaput sa 2,2'-oksibispropanom. Vodeni je sloj zalužen sa NaOH 50% i ekstrahiran tri puta sa diklormetanom. Spojeni organski slojevi su osušeni, filtrirani i otpareni. Ostatak miješan u 2,2'-oksibispropanu, filtriran i osušen dao je prinos od 22,3 g (83%) (1H-imidazol-2-il)- 1-(fenilmetil)-4-piperidinil metanona; t.t. 121,0°C (interm. (27);

b) U miješanu smjesu od 24 g natrijeva hidrida 50% i 1300 ml N,N-dimetilformamida, u atmosferi dušika, dodano je u obrocima 130 g intermedijera (27) i miješanje je nastavljeno još 1,5 sati. Zatim je dodana, kap po kap, otopina od 113 g 2-tiofenetanola metansulfonata (estera) u 200 ml N,N-dimetilformamida. Nakon miješanja kod 60°C, preko noći, smjesa je razložena ledom i otparena. Ostatak je prenesen u diklormetan i opran vodom. Organski je sloj osušen, filtriran i otparen. Ostatak je prenesen u vodu, zakiseljen solnom kiselinom i opran dvaput sa 2,2'-oksibis propanom. Vodeni je sloj zalužen sa NaOH 50% i ekstrahiran tri puta sa diklormetanom. Organski je sloj osušen, filtriran i otparen, te je dao prinos od 190 grama (100%) i-(fenilmetil)-4-piperidinil 1-2-(2-tienl) etil- 1H-imidazol-2-il metanona (interm. 28).

Na sličan je način također priređen, spoj:

1- 2-(metil-1H-pirol-2-il)etil -1H-imidazol-2-il 1-(fenilmetil)-4-piperidinil metanon (interm.29).

c) Miješanoj otopini od 40 g intermedijera (28) u 250 ml 1,2-dikloretana, u atmosferi dušika, dodano je, kap po kap, 50 ml stanum (IV) klorida. Nakon 5 sati refluksiranja smjesa je ohlađena na kupelji s ledom i etanolom. Reakciona je smjesa razložena ledom i zalužena sa NaOH 50%. Produkt je ekstrahiran tri puta sa diklormetanom. Organski je sloj ispran vodom, osušen, filtriran i otparen. Ostatak je očišćen kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 98:2). Eluat željene frakcije je otparen, a ostatak je miješan u 2,2'-oksibispropanu, te je dobiven prinos od 20,8 g (54,8%) (±)-6,10-dihidro-10 1-(fenilmetil)-4-piperidinil -H-imidazol (1,2-a tieno 3,2-d azepin-10-01, t.t. 189,0°C (interm. 30);

Na sličan su način također priređeni:

(±)-6,10-dihidro-10-(1-metil-4-piperidinil)-5H-imidazo 1,2-a tieno 3,2-d azepin-10-ol; t.t. 160,0°C (interm. 31);
 (±)-6,10-dihidro-8-metil-10-(1-metil-4-piperidinil)-5H-furo 3,2-d imidazo- 1,2-a azepin-10-ol; t.t. 206,4°C (interm. 32);
 (±)-6,10-dihidro-10-(1-metil-4-piperidinil)-5H-furo 3,2-d imidazo 1,2-a azepin-10-ol; t.t. 190,3°C (interm.33).

5 Primjer 7

a) Smjesa od 4,2 g 2,2-dimetoksietanamina, 3,6 g izotiocijanatometa-na i 100 ml tetrahidrofurana, miješana je preko noći. Reakciona je smjesa otparena, dajući prinos od 7,1 g (99%) N-(2,2-dimetoksietil)-N'-metiltiouree, uljevitog ostatka (interm. 34);

10

b) Smjesa od 7,1 g intermedijera (34), 8,5 g jodometana i 100 ml 2-propanona, miješana je preko noći. Reakciona je smjesa otparena i dobiven je prinos od 12,8 g (99%) metil N-(2,2-dimetoksietil)-N'-metilkarbamimidotioat monohidrojodida (interm. 35).

15 Primjer 8

22,3 g metil 4'-metil-(1,1'-bifenil)-2-karboksilata otopljeno je u 900 ml tetraklormetana uz protok dušika. Zatim je dodano 17,8 g 1-bromo-2,5-pirolidindiona i katalitička količina dibenzoil peroksida. Nakon 2,5 sata miješanja na temperaturi refluksa, u atmosferi dušika, reakciona je smjesa ohlađena i filtrirana. Filtrat je otparen i dobiven je prinos od više od 30 g (100%) metil 4'-(bromometil) 1,1'-bifenil -2-karboksilata, kao krutog ostatka (intermedijer 36).

20

B. Priprava konačnih spojeva

Primjer 9

25

Smjesa od 8 g intermedijera (2) i 40 ml metansulfonske kiseline miješana je 6 sati kod 80°C. Nakon ohlađenja reakciona je smjesa ulivena u ledenu vodu. Sve je obrađeno natrijevim hidroksidom i ekstrahirano sa diklormetanom. Ekstrakt je sušen, filtriran i otparen. Ostatak je očišćen kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5 CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 90:10). Eluat željene frakcije je otparen, a ostatak je miješan u 1,1'-oksibisetanu. Istaloženi je produkt odfiltriran i prekrystaliziran iz 4-metil-2-pentanona, te je dobiven prinos od 0,81 g (10,8%) spoja 6,10-dihidro-7-metil-10-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H,7H-imidazol 1,2-a pirolo 3,2-d azepin; t.t. 186,8°C (spoj 2).

30

Primjer 10

Miješanoj i ohlađenoj (0°C) smjesi od 20 g intermedijera (8) i 200 ml triklorometana, u atmosferi dušika, dodano je, kap po kap 30 ml trimetilsilil jodida. Reakciona je smjesa miješana 1 sat na sobnoj temperaturi, a zatim je refluksirana preko noći. Nakon ohlađivanja na 0°C dodano je 200 ml metanola, kap po kap. Sve je otpareno, a ostatak je prebačen u vodu i obrađen kalijevim karbonatom. Produkt je ekstrahirano sa diklormetanom. Ekstrakt je osušen, filtriran i otparen. Ostatak je očišćen kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 90:10). Eluat željene frakcije je otparen, ostatak je dodan u 2-propanon i obrađen aktivnim uljenom. Talog je odfiltriran i filtrat otparen. Ostatak je prokuhan u etil acetatu. Nakon ohlađenja, istaloženi je produkt odfiltriran (frakcija 1), a filtrat je otparen (frakcija 2). Spojene frakcije su prevedene u (E)-2-butendioat sol u etanolu, dajući prinos od 6,7 grama (31,9%) 5,6,7,10-tetrahidro-7-metil-10-(4-piperidiniliden) imidazo 1,2-a pirolo 3,2-d azepin (E)-2-butendioata (1:2); t.t. 206,0°C (spoj 1).

40

45 Primjer 11

50 ml trifluormetilsulfonske kiseline doda se u 2,5 g intermedijera (19), ohlađenog na ledenoj kupelji i u atmosferi dušika. Reakciona se smjesa miješa 7 dana kod sobne temperature, a zatim 18 h kod 35°C. Nakon prelijevanja na smrvljeni led sve se obrađuje natrijevim hidroksidom i produkt se ekstrahira diklormetanom. Ekstrakt se osuši, filtrira i otpari. Ostatak se pročisti kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH:NH₃ 95:0:5 93:0:7 i CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃OH:NH₃ 90:10:1 90:10:2). Eluat željene frakcije se otpari. Ostatak se prevede u (E)-2-butendioat sol u etanolu. Sol se odfiltrira i prekrystalizira iz etanola, dajući prinos od 0,63 g (19,1%) 5,6-dihidro-10-(1-metil-4-piperidiniliden)-10H-imidazo 1,2-a -tieno 3,2-d azepin (E)-2-butendioat(1:1); t.t. 227,2°C (spoj 6).

50

55 Primjer 12

Smjesa od 6 g intermedijera (2) i 100 ml 2,2,2-trifluorooctene kiseline miješa se 1,5 sati na temperaturi refluksa. Nakon ohlađenja, reakciona se smjesa prebaci u ledenu vodu i zaluzi natrijevim hidroksidom. Produkt se ekstrahira diklormetanom i ekstrakt se odijeli, osuši, filtrira i otpari. Ostatak se očisti kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃OH(NH₃) 96:0:4 96:10:2). Eluat željene frakcije se otpari i ostatak se očisti kromatografijom u koloni (amino; CH₂Cl₂/CH₃OH 98:2). Eluat željene frakcije se otpari, a ostatak se kristalizira iz 2,2'-oksibispropana, dajući prinos od 0,4 g (7%) (±)-7,10-dihidro-7-metil-10-(1-metil-4-piperidinil)imidazo 1,2-a pirolo 3,2-d azepina; t.t.

60

143,1°C (spoj 18).

Primjer 13

- 5 U miješanu smjesu od 30 g intermedijera (30) i 450 ml diklormetana, kod 0°C pod atmosferom dušika, doda se, kap po kap, otopina od 11 g tionil klorida u 50 ml diklormetana. Nakon miješanja preko noći kod sobne temperature, reakciona se smjesa opet ohladi na 0°C i doda se, kap po kap, 50 ml otopine amonijaka u metanolu (7N). Sve se 1 sat miješa i zatim se doda 100 ml ledene vode. nakon snažnog miješanja, organski se sloj odijeli, osuši, filtrira i otpari. Ostatak se očisti kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5). Eluat željene frakcije se otpari, a ostatak se prekrizalizira iz smjese acetonitrila i 2,2'-oksibispropana, dajući prinos od 5,1 g (17,6%) 6,10-dihidro-10-(fenilmetil)-4-piperidiniliden-5H-imidazo 1,2-a tieno 3,2-d azepina; t.t. 177,7°C (spoj 77).

Primjer 14

- 15 Smjesi od 9,9 g intermedijera (26) i 150 ml fosforil klorida, kod temperature refluksa doda se pažljivo nekoliko kapi vode. Nakon 2 sata miješanja na temperaturi refluksa, reakciona se smjesa otpari. Ostatak se prenese u vodu i zaluzi natrijevim hidroksidom. Produkt se ekstrahira diklormetanom, a ekstrakt se odijeli, osuši, filtrira i otpari. Ostatak se očisti kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5 - CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 95:5). Eluat željene frakcije se otpari, a ostatak se kristalizira iz acetonitrila, dajući prinos od 4,15 g (44%) 10-(1-metil-4-piperidiniliden)-10H-imidazo 1,2-a tieno 3,2-d azepina; t.t. 136,4°C (spoj 9).

Primjer 15

- 25 Smjesa od 12,1 g intermedijera (31) i 100 ml fosforil klorida, miješa se 8 sati na temperaturi refluksa. Reakciona se smjesa otpari, a ostatak se prelje u ledenu vodu i zaluzi natrijevim hidroksidom. Produkt se ekstrahira diklormetanom i ekstrakt se osuši, filtrira i otpari. Ostatak se pročisti kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃OH(NH₃) 90:10:1). Eluat željene frakcije se otpari, a ostatak se prevede u hidroklorid sol (1:2) u 2-propanolu; dobiven je prinos od 2,1 g (14%) (±)-10-(1-metil-4-piperidinil)-10H-imidazo 1,2-a tieno 3,2-d azepin dihidroklorid monohidrata; t.t. 240,9°C (spoj 41).

Primjer 16

- 30 a) Smjesa od 17 g spoja (9), 25,2 g etilkloroformata, 750 ml metilbenzena i 18 g N,N-dietiletanamina, miješa se 3 sata na temperaturi refluksa. Smjesa se otpari i ostatak se prenese u vodu i zaluzi natrijevim hidroksidom 50%. Produkt se ekstrahira dvaput sa diklormetanom i ekstrakt se osuši, filtrira i otpari. Ponovno se doda 25,2 g etilkloroformata i otopina od 12 g N,N-dietiletanamina u 500 ml metilbenzena te se nastavlja miješanje na temperaturi refluksa još 3 sata. Smjesa se otpari i ostatak se prenese u vodu i zaluzi natrijevim hidroksidom 50%. Produkt se ekstrahira tri puta sa diklormetanom. Spojeni se organski slojevi isperu vodom, osuše, filtriraju i otpare. Ostatak se miješa u 2,2;-oksibispropanu, odfiltrira i prekrizalizira iz acetonitrila. Dobiven je prinos od 11,7 g etil 4-(10H-imidazo 1,2-a tieno 3,2-d azepin-10-iliden)-1-piperidinkarboksilata; t.t. 193,5°C (spoj 19).

- 45 b) Smjesa od 11,7 g spoja (19), 19,0 g kalijeva hidroksida i 170 ml 2-propanola miješana je 6 sati na temperaturi refluksa. Reakciona je smjesa otparena i ostatak je prebačen u vodu te je neutraliziran octenom kiselinom. Produkt je ekstrahiran diklormetanom, a ekstrakt je osušen, filtriran i otparen. Ostatak je očišćen kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 95:5). Eluat željene frakcije je otparen i ostatak preveden u hidroklorid sol (1:1) u acetonitrilu. Sol je odfiltrirana i osušena. Dobiven je prinos od 2,5 g (24%) 10-(4-piperidiniliden)-10H-imidazo 1,2-a -tieno 3,2-d azepin monoklorida (spoj 28).

Primjer 17

- 50 Ohlađenoj smjesi (na ledenoj kupelji) od 22 g baze spoja (6) i 500 ml 1,2-dikloretana, doda se kap po kap, uz hlađenje, 22 g 1-kloretilkloroformata. Nakon 1 sat miješanja kod sobne temperature i 2 sata na temperaturi refluksa, reakciona je smjesa otparena. Ostatak je prenesen u 500 ml metanola i miješan 1 sat kod temperature refluksa. Reakciona je smjesa ponovno otparena, a ostatak je prebačen u vodu i zaluzen natrijevim hidroksidom 50%. Produkt je ekstrahiran sa diklormetanom i ekstrakt je osušen, filtriran i otparen. Ostatak je pročišćen kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 95:5 --92:8). Eluat željene frakcije je otparen i ostatak preveden u sol cikloheksansulfaminske kiseline (1:1) u metanolu. Sol je odfiltrirana i osušena. Dobiven je prinos od 14,63 g (42,2%) 6,10-dihidro-10- (4-piperidiniliden)-5H-imidazol 1,2-a tieno 3,2-d azepin cikloheksilsulfamata (1:1); t.t. ispod 250°C (rasp.) (spoj 17).

Primjer 18

Smjesa od 6,8 g spoja (31) i 200 ml metanola hidrogenirana je uz normalni pritisak, na sobnoj temperaturi, u prisutnosti 2 g katalizatora, paladija na ugljenu 10%. Nakon što je proračunata količina vodika prošla, katalizator je odfiltriran, a filtrat je otparen. Ostatak je miješan u 2,2'oksibispropanu. Talog je odfiltriran, osušen. Dobiven je prinos od 4,5 g (84,8%) (\pm)-5,6,7,10-tetrahidro-7-metil-10-(4-piperidinil)imidazo 1,2-a pirolo 3,2-d-azepin hemihidrata; t.t. 121,6°C (spoj 36).

Primjer 19

Smjesa od 2,75 g 6-(2-kloretil)-7-metil-5H-tiazolo 3,2-a pirimidin-5-on, 3,1 g baze spoja (1), 1,6 g natrijeva karbonata i 100 ml 4-metil-2-pentanona, miješana je 72 sata na temperaturi refluksa. Nakon ohlađenja dodana je voda i sve je miješano. Odijeljeni vodeni sloj je ekstrahiran sa diklormetanom. Spojeni organski slojevi su osušeni, filtrirani i otpareni. Ostatak je očišćen kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5 - CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 95:5). Eluat željene frakcije je otparen i ostatak je kristaliziran iz acetonitrila. Talog je odfiltriran i osušen. Dobiven je prinos od 1,70 g (32,7%) 6- 2- 4-(5,6-dihidro-7-metil-10(7H)-imidazo 1,2-a -pirolo 3,2-d azepin-10-iliden-1-piperidinil -7-metil-5H-tiazolo 3,2-a pirimidin-5-on; t.t. 201,4°C (spoj 5).

Primjer 20

Smjesa od 1,2 g 2-etenilpiridina, 2,7 g baze spoja (1) i 150 ml n-butanola, miješana je preko noći na temperaturi refluksa. Reakciona je smjesa otparena i ostatak je očišćen kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10). Eluat željene frakcije je otparen i ostatak je preveden u (E)-butendioat sol (1:1) u 2-propanolu.

Sol je odfiltrirana i osušena. Dobiven je prinos od 0,81 g (16%) 5,6,7,10-tetrahidro-7-metil-10- 1- 2-(2-piridinil)-etil -4-piperidiniliden imidazo 1,2-a pirolo 3,2-d azepin hemihidrata (E)-2-butendioata (1:1); t.t. 172,9°C (spoj 53).

Primjer 21

Smjesa od 2 g spoja (36), 1 g polioksimetilena, 150 ml metanola i 1 ml otopine tiofena u metanolu (4%), hidrogenirana je kod normalnog pritiska i 50°C, u prisutnosti 1 g katalizatora, paladija na ugljenu 10%. Nakon što je proračunata količina vodika prošla, katalizator je odfiltriran i filtrat je otparen. Ostatak je prenesen u vodu i dodan NH₄OH (aq.). Sve je miješano 30 minuta i produkt je ekstrahiran 3 puta sa diklormetanom. Spojeni organski slojevi su sušeni, filtrirani i otpareni. Ostatak je miješan u 2,2'-oksibispropanu. Dobiven je prinos od 1,4 g (70%) (\pm)-5,6,7,10-tetrahidro-7-metil-10-(1-metil-4-piperidinil)imidazo 1,2-a pirolo-3,2-d azepina; t.t. 163,9°C (sastav 37).

b) Smjesa od 4,0 g spoja (1), 15 ml 2-propanona i 30 ml octene kiseline, miješa se dva sata kod sobne temperature u atmosferi dušika. Tijekom 30 minuta dodaje se, kap po kap 2,25 g natrijeva tetrahidroborata. Nakon miješanja preko noći kod sobne temperature, reakciona se smjesa razlaže vodom i obrađuje natrijevim hidroksidom 15%. Produkt se ekstrahira sa diklormetanom. Ekstrakt se suši, filtrira i otpari. Ostatak se čisti kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 96:5). Eluat željene frakcije se otpari, a ostatak se kristalizira iz acetonitrila. Produkt se odfiltrira i osuši. Dobiven je prinos od 3,06 g (57%) 5,6,7,10-tetrahidro-7-metil-10-1-(1-metiletil)-4-piperidiniliden imidazo 1,2-a pirolo- 3,2-d -azepina; t.t. 178,3°C (spoj 88).

Primjer 22

Kroz miješanu smjesu od 8,8 g baze spoja (1) i 200 ml metanola, pušta se struja mjehurića oksirana 3 sata. Reakciona se smjesa otpari, a ostatak se čisti kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 95:5). Eluat željene frakcije se otpari i ostatak se provede u (E)-butendioat sol (1:1) u etanolu. Sol se odfiltrira i osuši. Dobiven je prinos od 6,43 g (45,9%) 4-(5,6,7,10-tetrahidro-7-metilimidazo 1,2-a pirolo 3,2-d azepin-10-iliden)-1-piperidinetanol (E)-2-butendioat(1:1) hemihidrata; t.t. 210,3°C (spoj 64).

Primjer 23

Miješanoj smjesi od 0,58 g disperzije natrijeva hidrida u mineralnom ulju (50%) i 100 ml N,N-dimetilacetamida, kod sobne temperature i u atmosferi dušika, doda se u obrocima 2,7 g spoja (10). Nakon 1 sat miješanja kod sobne temperature, smjesa se ohladi na 0°C. Zatim se sve miješa preko noći kod sobne temperature i smjesa se izlije u smjesu natrijeva hidrokarbonata u vodi. Produkt se ekstrahira sa diklormetanom, a ekstrakt se osuši, filtrira i otpari. Ostatak se čisti kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 97:3). Eluat željene frakcije se otpari i ostatak kristalizira iz acetonitrila. Dobiven je prinos od 0,37 g (12%) 7-acetil-5,6,7,10-tetrahidro-10-(1-metil-4-piperidiniliden)imidazo- 1,2-a pirolo-3,2-d azepina; t.t. 198,0°C (spoj 30).

Primjer 24

U 40 ml N,N-dimetilformamida doda se kap po kap, uz hlađenje 6,15g fosforil klorida. Nakon 30 minuta miješanja, doda se u obrocima 8,5 g spoja (2) uz hlađenje. Temperatura se podigne na 30°C i smjesa se miješa 1 sat. Reakciona se smjesa ohladi na sobnu temperaturu, ulije u ledenu vodu i zaluzi kalijevim karbonatom. Produkt se ekstrahira diklormetanom, a ekstrakt se osuši, filtrira i otpari. Ostatak se očisti kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 95:5). Eluat željene frakcije se otpari i ostatak kristalizira iz acetonitrila. Produkt se odfiltrira i osuši. Dobiven je prinos od 5,41 g (58%) 5,6,7,10-tetrahidro-7-metil-10-(1-metil-4-piperidiniliden)imidazo 1,2-a pirolo 3,2-d - azepin-8-karboksaldehida; t.t. 203,2°C (spoj 12).

Primjer 25

Smjesi od 3 g spoja (12) u 100 ml metanola, doda se u obrocima 3 g natrijeva tetrahidroborata. Nakon 1 sat miješanja, reakciona se smjesa otpari i ostatak se prenese u vodu. Produkt se ekstrahira sa diklormetanom, a ekstrakt se osuši, filtrira i otpari. Ostatak se čisti kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 93:7 90:10). Eluat željene frakcije se otpari, a ostatak se prokuha u acetonitrilu. Produkt se odfiltrira i osuši. Dobiven je prinos od 1,27 g (42,8%) 5,6,7,10-tetrahidro-7-metil-10-(1-metil-4-piperidiniliden)imidazo 1,2-a pirolo 3,2-d azepin-8-metanola; t.t. 213,8°C (spoj 13).

Primjer 26

Miješanoj otopini od 6 g spoja (12) u 100 ml vode, doda se, kap po kap, otopina od 6 g kalijeva hidroksida u 40 ml vode. Zatim se doda, kap po kap, otopina od 6 g srebro nitrata u 40 ml vode uz zagrijavanje do 60°C i smjesa se miješa 24 sata kod 60°C. Smjesa se filtrira kroz dijatomejsku zemlju i pere dvaput vodom. Filtrat se pere tri puta sa diklormetanom i vodeni se sloj promiješa sa aktivnim ugljenom. Smjesa se filtrira kroz dijatomejsku zemlju i otpara do 60°C i čisti kromatografijom u koloni (HPLC Lichroprep RP-18; H₂O/CH₃CN 95:5). Eluat željene frakcije se otpari i ostatak se prekrizalizira iz smjese acetonitrila i vode. Ostatak se prekrizalizira iz vode i obradi aktivnim ugljenom. Dobiven je prinos od 1,6 g (24%) 5,6,7,10-tetrahidro-7-metil-10-(1-metil-4-piperidiniliden)imidazo 1,2-a pirolo-3,2-d azepin-8-karboksilne kiseline monohidrata; t.t. 209,0°C (spoj 87).

Primjer 27

Smjesa od 1,55 g spoja (12), 1,32 g beta-etoksi-beta-oksopropanske kiseline, 0,1 ml piperidina i 30 ml piridina, miješa se 8 sati na temperaturi refluksa. Reakciona se smjesa otpari, a ostatak se izlije u vodu. Produkt se ekstrahira sa diklormetanom, a ekstrakt se osuši, filtrira i otpari. Ostatak se pročisti kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 95:5). Eluat željene frakcije se otpari i ostatak se osuši. Dobiven je prinos od 1,7 g (89,4%) etil (E)-3-5,6,7,10-tetrahidro-7-metil-10-(1-metil-4-piperidiniliden)imidazo 1,2-a pirolo 3,2-d azepin-8-il -2-propenoata (spoj 43).

b) Smjesi od 1,7 g spoja (43) i 20 ml tetrahidrofurana dodana je, kap po kap, otopina od 0,56 g kalijeva hidroksida u 50 ml vode. Nakon miješanja preko noći, reakciona je smjesa isprana dvaput sa diklormetanom. Nakon neutraliziranja smjesa je pročišćena kromatografijom u koloni (HPLC Lichroprep RP 18; eluat 1) H₂O 100%; 2) CH₃CN 100% 3) CH₃OH). Eluat željene frakcije je otparen, a ostatak kristaliziran iz smjese acetonitrila i 4-metil-2-pentanona. Kristali su odfiltrirani i osušeni te je dobiven prinos od 0,4 g (21,1%) (E)-3-5,6,7,10-tetrahidro-7-metil-10-(1-metil-4-piperidiniliden)-imidazo 1,2-a pirolo 3,2-d azepin-8-il -2-propenske kiseline seskvihidrata; t.t. 220,0°C (spoj 44).

Primjer 28

Smjesa od 5,6 g spoja (2), 3,6 g 1-bromo-2,5-pirolidindiona i 50 ml N,N-dimetilformamida, miješa se preko noći na sobnoj temperaturi. Zatim se reakciona smjesa ulije u ledenu vodu i zaluzi kalijevim karbonatom. Produkt se ekstrahira tri puta sa diklormetanom. Spojeni organski spojevi se osuše, filtriraju i otpare. Ostatak je čišćen kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 95:5). Eluat željene frakcije se otpari, a ostatak se prenese u vodu i zaluzi natrijevim hidroksidom 50%. Produkt se ekstrahira diklormetanom, a ekstrakt se suši, filtrira i otpari. Ostatak se prekrizalizira iz smjese acetonitrila i 2,2'-oksibispropana (1/10). Dobiveno je 1,7 g (23,5%) 8-bromo-5,6,7,10-tetrahidro-7-metil-10-(1-metil-4-piperidiniliden)imidazo 1,2-a pirolo 3,2-d azepina; t.t. 179,2° (spoj 42).

Primjer 29

Smjesa od 3 g spoja (16) i 400 ml metanola zasićenog amonijakom, hidrogenira se kod normalnog tlaka i 20°C, u prisutnosti od 1 g Raney niklja. Nakon što je prošla proračunata količina vodika, katalizator je odfiltriran i filtrat je otparen, dajući prinos od 4 g (100%) 4-(5,6,7,10-tetrahidro-7-metilimidazo 1,2-a pirolo 3,2-d - azepin -10-iliden)-1-piperidinetanamina (spoj 26).

Primjer 30

Smjesa od 1 g 2-klorpirimidina, 3 g spoja (26), 0,8 g natrijeva hidrokarbonata i 100 ml etanola, miješa se preko noći kod temperature refluksa. Nakon ohlađenja, reakciona se smjesa otpari, ostatak se otopi u diklormetanu, ispere vodom, osuši, filtrira i otpari. Ostatak se čisti kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5 --90:10). Eluat željene frakcije se otpari i ostatak se prokuha u 2-propanolu te prevede u (E)-2-butendioat sol. Sol se otopi u vodi i zaluži natrijevim hidroksidom 50%, a produkt se ekstrahira sa diklormetanom. Ekstrakt se osuši, filtrira i otpari. Zatim se doda 100 ml 3% otopine NaOH i 50 ml 1,4-dioksana i sve se miješa preko noći na sobnoj temperaturi. Smjesa se ekstrahira tri puta sa metilbenzenom i dvaput diklormetanom. Spojeni organski slojevi se osuše, filtriraju i otpare. Ostatak se prekrizalizira iz acetonitrila, dajući prinos od 1,4 g (35,9%) N- 2- 4-(5,6,7,10-tetrahidro-7-metilimidazo 1,2-a pirolo 3,2-d azepin-10-iliden)-1-piperidinil etil -2-pirimidinamina; t.t.202,0°C (spoj 27).

Primjer 31

a) Smjesa od 4,64 g etil 2,5-dietoksitetrahidro-2-furankarboksilata, 4,1 g spoja (26) i 100 ml octene kiseline, miješa se 2 sata kod 80°C. Reakciona se smjesa otpari i ostatak se prenese u vodu te zaluži sa kalijevim karbonatom. Produkt se ekstrahira sa diklormetanom, a ekstrakt se osuši, filtrira i otpari. Ostatak se čisti kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH 96:4 - 92:8). Eluat željene frakcije se otpari i ostatak se kristalizira iz acetonitrila, dajući prinos od 2,35 g (41%) etil 1- 2- 4-(5,6,7,10-tetrahidro-7-metilimidazo 1,2-a pirolo 3,2-d azepin-10-iliden)-1-piperidinil etil -1H-pirol-2-karboksilata; t.t. 161,5°C (spoj 80).

b) Smjesa od 1,65 g spoja (80), 25,0 ml natrijeva hidroksida 1N, 100 ml vode i 40 ml tetrahidrofurana, miješana je i refluksirana preko vikenda. Reakciona je smjesa isprana diklormetanom i obrađena sa 25 ml 1N-otopine solne kiseline. Produkt je ekstrahirano sa diklormetanom. Ekstrakt je osušen, filtriran i otparen. Ostatak je kristaliziran iz metanola i dao je prinos od 0,3 g (19,5%) 1- 2- 4-(5,6,7,10-tetrahidro-7-metilimidazo 1,2-a pirolo 3,2-d azepin-10-iliden)-1-piperidinil etil -1H-pirol-2-karboksilne kiseline; (spoj 89).

Primjer 32

Miješanoj smjesi od 1,1 g 3-furankarboksilne kiselina, 2 g N,N-diethyl-etanamina i 150 ml diklormetana, dodano je 2,6 g 2-kloro-1-metil piridium jodida. Nakon 1 sat miješanja kod sobne temperature, dodano je 3,1 g spoja (26) i miješanje je nastavljeno još tri sata. Zatim je smjesa isprana vodom i organski je sloj odijeljen, osušen, filtriran i otparen. Ostatak je čišćen kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 95:5). Eluat željene frakcije je otparen, a ostatak je suspendiran u 2,2'-oksibispropanu. Talog je odfiltriran i osušen. Dobiven je prinos od 1,82 g (44%) N- 2- 4-(5,6,7,10-tetrahidro-7-metilimidazol 1,2-a pirolo 3,2-d azepin-10-iliden)-1-piperidinil etil -3-furankabroksamid hemihidrata; t.t. 138,1°C (spoj 50).

Primjer 33

Smjesa od 0,7 g metil izocijanata, 3,1 g spoja (26) i 150 ml tetrahidrofurana, miješa se preko noći, na sobnoj temperaturi. Smjesa se otpari, a ostatak se čisti kromatografijom u koloni (silika gel; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 95:5). Eluat željene frakcije se otpari i ostatak se suspendira u 2,2'-oksibispropanu. Produkt se odfiltrira i osuši; dobiven je prinos od 0,84 g (22%) N-metil-N'- 2- 4-(5,6,7,10-tetrahidro-7-metilimidazo 1,2-a - pirolo 3,2-d azepin-10-iliden)-1-piperidinil etil urea hemihidrata; t.t. 126,2°C (spoj 52).

Primjer 34

Smjesa od 6,4 g metil N-(2,2-dimetoksietil)-N'-metilkarbomimidotioat mnohidrojodida, 6,2 g spoja (26) i 150 ml 2-propanola, miješa se preko noći na temperaturi refluksa. Reakciona se smjesa otpari te je dobiven prinos od 9,1 g (100%) N-(2,2-dimetoksietil)-N''-metil-N'-2 - 4-(5,6,7,10-tetrahidro-7-metilimidazo 1,2-a pirolo- 3,2-d azepin -10-iliden)-1-piperidinil etil gvanidina (spoj 59).

b) Smjesa od 9,1 g spoja (59) i 150 ml solne kiseline 10%, miješa se 2 sata na temperaturi refluksa. Reakciona se smjesa prelije na led i zaluži natrijevim hidroksidom. Produkt se ekstrahira diklormetanom i ekstrakt se osuši, filtrira i otpari. Ostatak se čisti kromatografijom u koloni (silika gel/metilbenzen/1,4-dioksan/ CH₃OH/NH₄OH 45:25:25:5). Eluat željene frakcije se otpari i ostatak se prevede u (E)-2-butendioat sol (1:2) u etanolu. Sol se odfiltrira i osuši. Dobiven je prinos od 1,18 g (9%) N-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(5,6,7,10-tetrahidro-7-metil-imidazo 1,2-a pirolo 3,2-d azepin-10-iliden)-1-piperidinetanamin (E)-2-butendioat sol (1:2) hemietanolata; t.t. 222,4°C &(spoj 60).

Primjer 35

a) Miješanoj smjesi od 9,6 g ugljik disulfida, 3,3 g (dicikloheksil) karbodiimida i 100 ml tetrahidrofurana, dodana je na

temperaturi od $3-10^{\circ}\text{C}$, kap po kap, otopina od 5g spoja (26) u tetrahydrofuranu (temp. -10°C). Nakon 1 sat miješanja na sobnoj temperaturi, reakciona je smjesa otparena i dobiveno je 5,6 g (100%) 5,6,7,10-tetrahydro-10-1-(2-izotiocijanatoetil)-4-piperidiniliden-7-metil-imidazo 1,2-a pirola 3,2-d azepina (spoj 83).

5 b) Smjesa od 1,75 g 2,3-piridindiona, 5,6 g spoja (83) i 150 ml tetrahydrofurana, miješa se preko noći na temperaturi refluksa. Reakciona smjesa se otpari i dobije se 7,3 g (100%) N-(4-amino-3-piridinil) -N- 2- 4-(5,6,7,10-tetrahydro-).metilimidazo 1,2-a -pirola 3,2 d azepin-10-iliden)-1-piperidinil etil tiouree (spoj 84).

10 c) Smjesa od 7,3 g spoja (84), 4,6 g merkuri(II)oksida, nekoliko kristala sumpornog praha i 150 ml metanola zasićenog amonijakom, miješa se 2 sata na temperaturi refluksa. Reakciona se smjesa filtrira preko dijatomejske zemlje i otparava. Ostatak se čisti kromatografijom u koloni (silika gel; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 90:10). Eluat željene frakcije se otpari i ostatak se suspendira u 2,2'-oksibis-propanu. Produkt se odfiltrira i osuši. Dobiven je prinos od 1,47 g (21,4%) N- 2- 4-(5,6,7,10-tetrahydro-7-metilimidazo 1,2-a pirola- 3,2-d azepin-10-iliden)-1-piperidinil – 1H-imidazo 4,5-c piridin-2-amin hemihidrata; t.t. $175,2^{\circ}\text{C}$ (spoj 85).

15

Primjer 36

Smjesa od 2,2 g 1H-1-metil-2-imidazotiola, 7,1 g spoja (73), 2,7 g kalijeva karbonata i 200 ml 2-propanona, miješa se 8 sati na temperaturi refluksa. Reakciona se smjesa otpari i ostatak se prenese u vodu. Produkt se ekstrahira sa diklormetanom i ekstrakt se osuši, filtrira i otpari. Ostatak se čisti kromatografijom u koloni (silika gel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5). Eluat željene frakcije se otpari i ostatak kristalizira iz acetonitrila. Produkt se odfiltrira i osuši. Dobiven je prinos od 0,87 g (11%) 5.6.7.10-tetrahydro-7-metil-10-1- 2- (1-metil-1H-imidazol-2-il)tio etil -4-piperidiniliden-imidazo 1,2-a pirola 3,2-d azepin; t.t. $199,5^{\circ}\text{C}$ (spoj 74).

20

Primjer 37

Otopini od 3,7 g spoja (68) u 10 ml tetrahydrofurana dodana je, kap po kap, otopina od 0,6 g kalijeva hidroksida u 30 ml vode. Nakon miješanja, preko noći na sobnoj temperaturi, reakciona je smjesa otparena i vodeni je sloj ispran dvaput sa diklormetanom. Vodeni sloj je obrađen aktivnim ugljenom, filtriran preko dijatomejske zemlje i neutraliziran solnom kiselinom 5N. Talog je odfiltriran i osušen te je dobiven prinos od 2 g (57%) 4-(5,6,7,10-tetrahydro-7-metilimidazol 1,2-a pirola 3,2-d azepin-10-iliden)-1-piperidin-propanske kiseline hemihidrata; t.t. iznad 260°C (spoj 69).

30

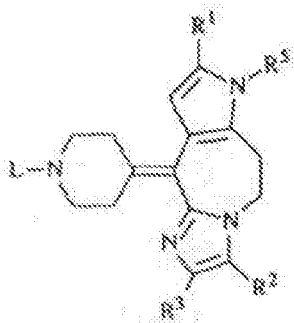
Primjer 38

Smjesa od 1,3 g spoja (55), 5 ml octene kiseline, 5 ml sumporne kiseline i 5 ml vode, miješa se 2 sata na temperaturi refluksa. Smjesa se izlije na ledenu vodu i zaluži sa NH_4OH . Produkt se ekstrahira sa diklormetanom, a ekstrakt se suši, filtrira i otpari. Ostatak se čisti kromatografijom u koloni (silika gel; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 90:10). Eluat željene frakcije se otpari, a ostatak kristalizira iz acetonitrila, te je dobiven prinos od 0,33 g (24,6%) 4- 2-4-(5,6-dihidro-10H-imidazol 1,2-a tieno 3,2-d azepin-10-iliden)-1-piperidinil etil benzamida; t.t. $196,0^{\circ}\text{C}$ (spoj 57).

40

Svi su spojevi navedeni u tabellama 1-3, priređeni prema metodama priprave opisanim u primjerima 9-38, kako to pokazuje kolona označena sa "Ex.No." (broj eksperimenta).

Tabela 1



Co. No.	Ex. No	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	L	Physical data / mp. (°C)
1	10	H	H	H	-CH ₃	H	(E)-butenedioate (1:2) / 206.0
2	9	H	H	H	-CH ₃	-CH ₃	186.8
4	16a	H	H	H	-CH ₃	-CO-O-C ₂ H ₅	232.0
5	19	H	H	H	-CH ₃		201.4
7	9	H	H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	189.1
8	9	H	-CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃	279.8
10	9	H	H	H	H	-CH ₃	221.6
11	17	H	H	-CH ₃	-CH ₃	H	Cyclohexyl-sulfamate (1:3)
12	24	-CHO	H	H	-CH ₃	-CH ₃	203.2
13	25	-CH ₂ OH	H	H	-CH ₃	-CH ₃	213.8
14	24	-CHO	-CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃	244.3
15	25	-CH ₂ OH	-CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃	258.4
16	19	H	H	H	-CH ₃	-CH ₂ -CN	181.0
22	19	H	H	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -(4-H ₃ CO-C ₆ H ₄)-	Ethanedioate(2:5), H ₂ O/165.4
26	29	H	H	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	202.0
27	30	H	H	H	-CH ₃		
29	19	H	H	H	-CH ₃		(E)-butenedioate (1:2), H ₂ O/216.5
30	23	H	H	H	-CO-CH ₃	-CH ₃	198.0
31	9	H	H	H	-CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	211.3
32	19	H	H	H	-CH ₃		(E)-butenedioate (2:3)/254.8
33	19	H	H	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	167.9
34	19	H	H	H	-CH ₃		208.2

Co. No.	Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	L	Physical data / mp. (°C)
38	19	H	H	H	-CH ₃		(E)-butenedioate (1:1), H ₂ O/222.1
42	28	Br	H	H	-CH ₃	-CH ₃	179.2
43	27a	-CH=CH-COOC ₂ H ₅	H	H	-CH ₃	-CH ₃	(E)
44	27b	-CH=CH-COOH	H	H	-CH ₃	-CH ₃	(E)/3/2H ₂ O/220.0
50	32	H	H	H	-CH ₃		1/2 H ₂ O/138.1
52	33	H	H	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -NH-CO-NH-CH ₃	1/2 H ₂ O/126.2
53	20	H	H	H	-CH ₃		(E)-butenedioate (1:1), 1/2 H ₂ O/172.9
56	30	H	H	H	-CH ₃		(E)-butenedioate (1:1), 1/2 H ₂ O/204.0
58	19	H	H	H	-CH ₃		213.6
59	34a	H	H	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -NH-C(=N-CH ₃)-NH-CH ₂ -CH(OCH ₃) ₂	
60	34b	H	H	H	-CH ₃		(E)-butenedioate (1:2), 1/2 ethanol /222.4
61	9	H	H	H	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	(E)-butenedioate (1:1)/200.9
62	22	H	H	H	-CH ₃		106.0
63	19	H	H	H	-CH ₃		(E)-butenedioate (1:1), 1/2 H ₂ O/195.5
64	22	H	H	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -OH	(E)-butenedioate (1:1), 1/2 H ₂ O/210.3
65	19	H	H	H	-CH ₃		(E)/201.5
66	19	H	H	H	-CH ₃		(E)-butenedioate (2:3)/222.3
67	21a	H	H	H	-CH ₃		172.8
68	19	H	H	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CO-O-C ₂ H ₅	(E)-butenedioate (1:1), 1/2 H ₂ O/164.9
69	37	H	H	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -COOH	1/2 H ₂ O/>260.0

Co. No.	Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	L	Physical data / mp. (°C)
70	19	H	H	H	-CH ₃		(E)-butenedioate (2:3)/186.8
71	19	H	H	H	-CH ₃	-CH ₂ -CO-O-C ₂ H ₅	151.8
72	37	H	H	H	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H ₂ O/266.8
73	30	H	H	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-SO ₂ -CH ₃	
74	36	H	H	H	-CH ₃		199.5
75	19	H	H	H	-CH ₃		161.4
76	30	H	H	H	-CH ₃		208.2
78	30	H	H	H	-CH ₃		219.7
79	30	H	H	H	-CH ₃		(E)-butenedioate (1:2), 1/2 H ₂ O, 2-propanolate (1:1)/150.0
80	31a	H	H	H	-CH ₃		161.5
81	30	H	H	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -CO-O-C ₂ H ₅	
82	37	H	H	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -COOH	2H ₂ O/166.8
83	35a	H	H	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -NCS	
84	35b	H	H	H	-CH ₃		
85	35c	H	H	H	-CH ₃		1/2 H ₂ O/175.2
86	37	H	H	H	-CH ₃		H ₂ O/199.2
87	26	-COOH	H	H	-CH ₃	-CH ₃	H ₂ O/209.0
88	21b	H	H	H	-CH ₃	-CH-(CH ₃) ₂	178.3
89	31	H	H	H	-CH ₃		1/2 H ₂ O; mp 172.0
90	36	H	H	H	-CH ₃		mp. 150.7


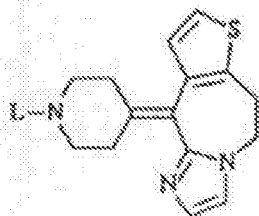


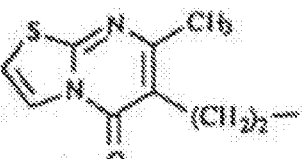
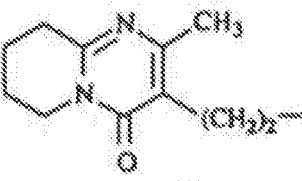
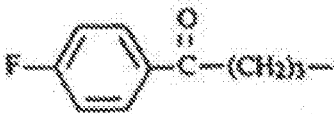
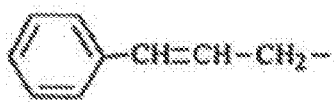


Co. No.	Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	L	Physical data / mp. (°C)
91	31b	H	H	H	-CH ₃		mp.>260

Tabela 2



5

Co. No.	Ex. No.	L	Physical data / mp. (°C)
6	11	-CH ₃	(E)-butenedioate (1:1)/227.2
17	17	H	Cyclohexylsulfamate (1:1) / <250.0
21	16a	-CO-O-C ₂ H ₅	185.5
40	19	-CO-CH ₃	(E)-butenedioate (2:3), H ₂ O/136.6
23	19		ethanedioate (2:5), 1/2H ₂ O /methanolate(2:1)/200.8
24	19		ethanedioate(1:2), H ₂ O(2:3)/200.2
25	19		HCl(1:3),H ₂ O(2:3),ethanolate(2:1)/270.6
46	19		(E)-2-butenedioate (2:3)/223.1
47	19		(E)-2-butenedioate (1:1), propanolate (2:1)/196.0
48	19	-CH ₂ -CH=CH ₂	(E)-2-butenedioate (2:3), H ₂ O (1:1) 159.3
49	19		ethanedioate(1:2), H ₂ O(2:1) /154.9
54	22	-(CH ₂) ₂ -OH	179.2
55	19		ethanedioate(1:2),2-propanolate(2:1),H ₂ O(2:1) / 145.0
57	38		196.0


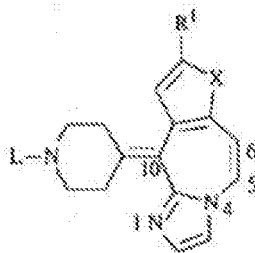


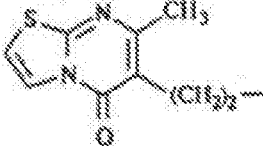
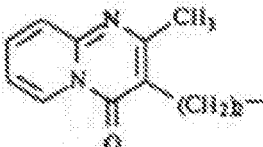
Co. No.	Ex. No	L	Physical data / mp. (°C)
77	13		177.7
92	37	-CH ₂ -COOH	H ₂ O (3:2)/214.9
93	19	-CH ₂ -CO-O-C ₂ H ₅	
94	37	-(CH ₂) ₂ -COOH	H ₂ O (1:1)/230.6
95	19	-(CH ₂) ₂ -CO-O-C ₂ H ₅	

Tabela 3



5

Co. No.	Ex. No	X	R ¹	C5.....C6		L	Physical data / mp. (°C)
9	14	S	H	d	d	-CH ₃	136.4
18	12	N-CH ₃	H	d	s	-CH ₃	143.1
19	16a	S	H	d	d	-CO-O-C ₂ H ₅	193.5
20	13	O	H	s	d	-CH ₃	(E)-2-butenedioate(1:2) H ₂ O(1:1)/156.4
28	16b	S	H	d	d	H	HCl(1:1)
35	19	S	H	d	d		Ethanedioate(2:5), H ₂ O (1:1)/172.7
36	18	N-CH ₃	H	s	s	H	H ₂ O (2:1) /121.6
37	21	N-CH ₃	H	s	s	-CH ₃	163.9
39	19	S	H	d	d		Ethanedioate(1:2), H ₂ O (2:1)/259.0
41	15	S	H	d	s	-CH ₃	HCl(1:2), H ₂ O(1:1) /240.9
45	19	N-CH ₃	H	s	s		(E)-2-butenedioate(2:3) /241.8
51	13	O	-CH ₃	S	d	-CH ₃	(E)-2-butenedioate(1:1) /225.4

s = single bond (jednostruka veza)

d = double bond (dvostruka veza)

10 C. Primjeri kompozicija

Slijedeće formulacije predstavljaju primjere tipičnih farmaceutskih kompozicija u obliku jediničnih doza, pogodnih za sistemsku i lokalnu primjenu kod toplokrvnih životinja, u suglasnosti sa prikazanim pronalaskom.

- 15 "Aktivni sastojci" (A.I.), kakvi su upotrebljeni u ovim primjerima, odnose se na spoj formule (I) ili na spoj formule (VI), u kojoj Q predstavlja (C₁₋₆alkil ili fenil)oksikarbonil, C₁₋₄alkilkarbonil ili C₁₋₆alkil supstituiran sa cijano ili amino, na farmaceutski prihvatljivu dodatnu sol ili na njezinu stereokemijski izomernu formu.

Primjer 39 - Oralne kapi

500g aktivnog sastojka (A.I.) otopi se u 0,5 l 2-hidroksipropanske kiseline i 1,5 l polietilenglikola, kod 60-80°C. Nakon
 5 ohlađenja na 30-40°C, doda se 35 l polietilenglikola i smjesa se dobro promiješa. Zatim se doda otopina od 1750 g
 natrium saharina u 2,5 l pročišćene vode i uz miješanje se doda 2,5 l kakao arome i polietilen glikola koliko treba do
 volumena od 50 l, s tim da otopina oralnih kapi sadržava 10 mg/ml aktivnog sastojka.

Primjer 40 - Oralne otopine

9 g metil 4-hidroksibenzoata i 1 g propil 4-hidroksibenzoata, otopi se u 4 l vrele pročišćene vode. U tri litre ove otopine
 10 otopi se najprije 10 g 2,3-dihidroksibutandionske kiseline, a zatim 20 g aktivnog sastojka. Ova se otopina pomiješa sa
 preostalim dijelom prve otopine i doda se 12 l 1,2,3-propantriola i 3 l otopine sorbitola 70%.
 U 0,5 l vode otopi se 40 g natrij saharina i doda se 2 ml esencije od malina i 2 ml od ogrozda. Ova se otopina pomiješa
 15 sa prvom i doda se vode do volumena od 20 l, tako da oralna otopina sadrži 5 mg aktivne supstancije u jednoj žličici
 (5ml).
 Dobivena se otopina puni u prikladne posude.

Primjer 41 - kapsule

20 g aktivne supstancije (A.I.), 6 g natrijeva lauril sulfata, 56 g škroba, 56 g laktoze, 0,8 g koloidalnog silicijeva
 20 dioksida i 1,2 g magnezijeva stearata, snažno se promiješa. Dobivena se smjesa zatim puni u 1000 pogodnih tvrdih
 želatinskih kapsula, pri čemu svaka sadrži 20 mg aktivne supstancije.

Primjer 42 - Presvučene tabletePriprema tabletna jezgre

Smjesa od 100 g A.I., 570 g laktoze i 200 g škroba, dobro se pomiješa i zatim se navlaži otopinom od 5 g natrijeva
 30 dodecil sulfata i 10 g polivinilpirolidona (Kollidon-K 90^R) u oko 200 ml vode. Vlažna se praškasta smjesa prosije, suši i
 ponovno sije. Zatim se doda 100 g mikrokristalinične celuloze (Avicel^R) i 15 g hidriranog biljnog ulja (Sterotex^R). Sve
 se dobro promiješa i preša u tablete; dobije se 10.000 tableta od kojih svaka sadrži 10 mg aktivnog sastojka.

Presvlačenje

Otopini od 10 g metil celuloze (Methocel 60 HG^R)³ u 75 ml denaturiranog etanola, doda se otopina od 5 g etil celuloze
 35 (Ethocel 22 cps^R) u 150 ml diklormetana. Zatim se doda 75 ml diklormetana i 2,5 ml 1,2,3-propantriola. 10 g polietilen
 glikola se rastali i otopi u 75 ml diklormetana. Ova se otopina doda prvoj otopini i doda se 2,5 g magnezijeva
 oktadekanoata, 5 g polivinilpirolidona i 30 ml koncentrirane suspenzije boje (Opaspray K-1-2109^R) i sve se
 homogenizira. Tabletna se jezgre presvlače tako dobivenom smjesom u aparatu za presvlačenje.

Primjer 43 - Otopine za injekcije

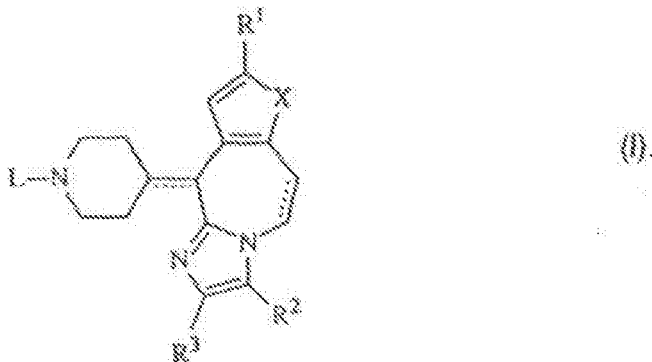
1,8 g metil 4-hidroksibenzoata i 0,2 g propil 4-hidroksibenzoata, otopi se u oko 0,5 l vrele vode za injekcije. Nakon
 40 ohlađenja na oko 50°C, doda se uz miješanje 4 g mliječne kiseline, 0,05 g propilen glikola i 4 g aktivnog sastojka (A.I.).
 Otopina se ohladi na sobnu temperaturu i dopuni vodom za injekcije do volumena od 1 litre, što čini otopinu od 4 mg/ml
 45 A.I. Otopina se sterilizira filtracijom (U.S.P. XVII str. 811) i puni u sterilne posude.

Primjer 44 - Supozitorije

3 g A.I. otopi se u otopini od 3 g 2,3-dihidroksibutandionske kiseline u 25 ml polietilen glikola 400. Rastali se zajedno
 50 12 g površinski aktivnog sredstva (SPAN^R) i triglicerida (Witepsol 555^R) toliko da bude 300 g. Ova se smjesa dobro
 izmiješa sa gornjom otopinom. Tako dobivena smjesa se ulije u kalupe kod temperature od 37-38°C, te se napravi 100
 supozitorija od kojih svaka sadrži 30 mg aktivne supstancije.

PATENTNI ZAHTEVI

1. Spoj čija je formula



5

farmaceutski prihvatljiva aditivna sol ili njezina stereokemijski izomerna forma, **naznačen time**, da svaka iscrtkana linija predstavlja neku moguću vezu;

- 10 R1 predstavlja vodik, C₁₋₄alkil, halo, etenil supstituiran sa hidroksikarbonilom ili C₁₋₄alkiloksikarbonil, hidroksiC₁₋₄alkil, formil, hidroksikarbonil ili hidroksikarbonilC₁₋₄alkil;
- 15 R2 predstavlja vodik, C₁₋₄alkil, etenil supstituiran sa hidroksikarbonilom ili C₁₋₄alkiloksikarbonilom, C₁₋₄alkil supstituiran sa hidroksikarbonilom ili C₁₋₄alkiloksikarbonilom, hidroksi-C₁₋₄alkiloksikarbonil, hidroksiC₁₋₄alkil, formil ili hidroksikarbonil;
- R3 predstavlja vodik, C₁₋₄alkil, hidroksiC₁₋₄alkil, fenil ili halo;
- 20 L predstavlja vodik, C₁₋₄alkil, C₁₋₆alkil supstituiran sa jednim supstuentom odabranim iz grupe koju sačinjavaju: hidroksi, halo, C₁₋₄alkiloksi, hidroksikarbonil, C₁₋₄alkiloksikarbonil, C₁₋₄alkiloksi-karbonilC₁₋₄alkiloksi, hidroksikarbonilC₁₋₄alkiloksi, C₁₋₄alkiloksikarbonilamino, C₁₋₄alkilaminokarbonil, C₁₋₄alkilaminokarbonilamino, C₁₋₄alkilaminotioarbonilamino, aril, ariloksi i arilkarbonil, C₁₋₆alkil supstituiran sa hidroksi i ariloksi, C₃₋₆alkenil, C₃₋₆alkenil supstituiran sa arilom; gdje je svaki aril fenil supstituiran sa halo, cijano, hidroksi, C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkiloksi, aminokarbonil ili fenil supstituiran sa C₁₋₄alkiloksikarbonil ili hidroksikarbonilom, ili,
- 25

L predstavlja radikal formule



30

Alk predstavlja C₁₋₄alkandiil,

Y predstavlja O, S ili NH,

35 Het1, Het2, i Het3, svaki predstavlja furanil, tienil, oksazolil, tiazolil ili imidazolil, od kojih svaki može biti supstituiran sa jednim ili dva C₁₋₄alkil supstituenta; pirolil ili pirazolil, koji mogu biti supstituirani sa formil, hidroksiC₁₋₄alkil, hidroksikarbonil, C₁₋₄alkiloksikarbonil ili sa jednim ili dva C₁₋₄alkil supstituenta; tiadiazolil ili oksadiazolil koji može biti supstituiran sa amino ili C₁₋₄alkilom; piridinil, pirimidinil, pirazinil ili piridazinil, od kojih svaki može biti supstituiran sa C₁₋₄alkilom, C₁₋₄alkiloksi, amino, hidroksi ili halo; imidazo 4,5-c piridin-2-il; i

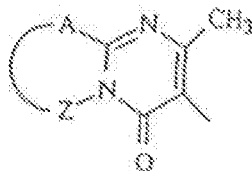
40 Het3 može također predstavljati 4,5-dihidro-5-okso-1H-tetrazolil supstituiran sa C₁₋₄alkilom, 2-okso-3-okso-4,5-dihidro-2,3-dihidro-2-okso-1H-benzimidazol-1-ilom ili radikalom formule

-Alk-Y-Het1 (a-1) ili
 -Alk-Het3 (a-3), gdje

Y je S, ili NH i

Het1 je imidazolil supstituiran sa metilom,

5 Het3 je 2-okso-3-oksazolidinil; 4,5-dihidro-5-okso-1H-tetrazolil, supstituiran sa etilom; piridinil; tienil; furanil ili radikal formule

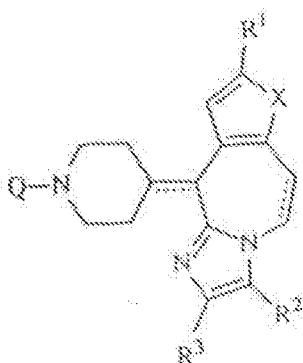


(b-2)

10 gdje je:

A-Z predstavlja -S-CH=CH-, -S(CH₂)₂-, -S-(CH₂)₂- ili -S-(CH₂)₄-

- 15 5. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je navedeni spoj odabran iz grupe koju sačinjavaju 6,10-dihidro-7-metil-10(1-metil-4-piperidinil-iden)-5H, 7H-imidazo 1,2-a pirolo- 3,2-d azepin, 5,6-dihidro-10-(1-metil-4-piperidiniliden)-10H-imidazo 1,2 tieno 3,2-d azepin i 6,10-dihidro-8-metil-10-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-furo-3,2-d imidazo- 1,2-a azepin, te njihovi stereoisomeri i farmaceutski prihvatljive kiselinsko-aditivne soli.
- 20 6. Farmaceutski sastav, **naznačen time**, da sadrži kao aktivnu komponentu, terapijski učinkovitu količinu spoja definiranog u bilo kojem zahtjevu 1 do 5 i farmaceutski prihvatljiv nosač.
- 25 7. Metoda pripreme farmaceutskog sastava, kakva je postavljena u zahtjevu 6, **naznačena time**, što je terapijski učinkovita količina spoja objavljenog u bilo kojem zahtjevu od 1 do 5, dobro izmiješana sa farmaceutskim nosačem.
- 30 8. Metoda obrade subjekata koji pate od alergičnih smetnji, **naznačena time**, da se obrada sastoji u primjeni učinkovite antialergijske količine spoja, navedenog u bilo kojem zahtjevu od 1 do 5.
9. Spoj, **naznačen time**, da



(VII)

35 farmaceutski prihvatljiva aditivna sol ili stereokemijski izomerna forma, gdje svaka od iscrtkanih linija predstavlja jednu odabranu vezu;

X predstavlja O, S ili NR₅;

R1 predstavlja vodik, C₁₋₄alkil, halo, etenil, supstituiran sa hidroksikarbonilom ili C₁₋₄ alkiloksikarbonilom ili

hidroksikarbonil C_{1-4} alkilom, formilom, hidroksikarbonilom ili hidroksikarbonil C_{1-4} alkilom, formilom, hidroksikarbonilom ili hidroksikarbonil C_{1-4} alkil;

R2 predstavlja vodik, C_{1-4} alkil, etenil supstituiran sa hidroksikarbonilom ili C_{1-4} alkiloksikarbonil, C_{1-4} alkil supstituiran sa hidroksikarbonilom ili C_{1-4} alkiloksikarbonil, hidroksi C_{1-4} -alkil, formil ili hidroksikarbonil;

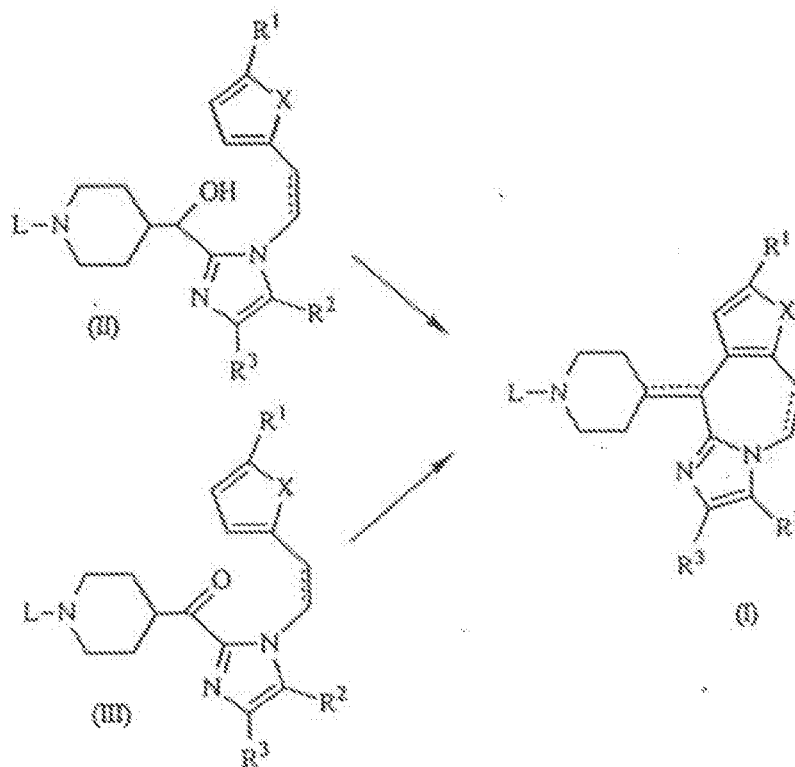
R3 predstavlja vodik, C_{1-4} alkil, hidroksi C_{1-4} alkilkarbonil;

R5 predstavlja vodik C_{1-6} alkil ili C_{1-4} alkilkarbonil;

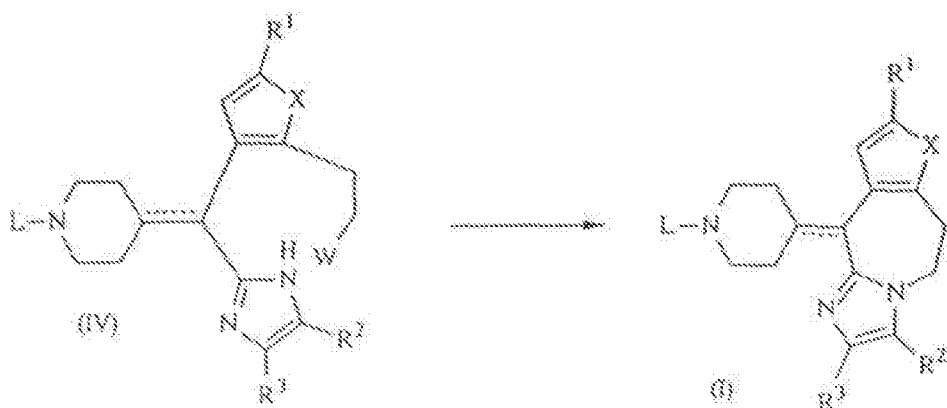
Q predstavlja (C_{1-6} alkil ili fenil)oksikarbonil, C_{1-4} alkilkarbonil ili C_{1-6} alkil supstituiran sa halo, cijano, amino, izotiocijanato, (4-amino-3-piridinil)aminotio karbonilamino, $(CH_3O)CH-CH_2-NH-C(=NCH_3)-NH$, ili metilsulfoniloksi.

10. Postupak pripreve spoja kakav je definiran u bilo kojem zahtjevu od 1 do 5, **naznačen time:**

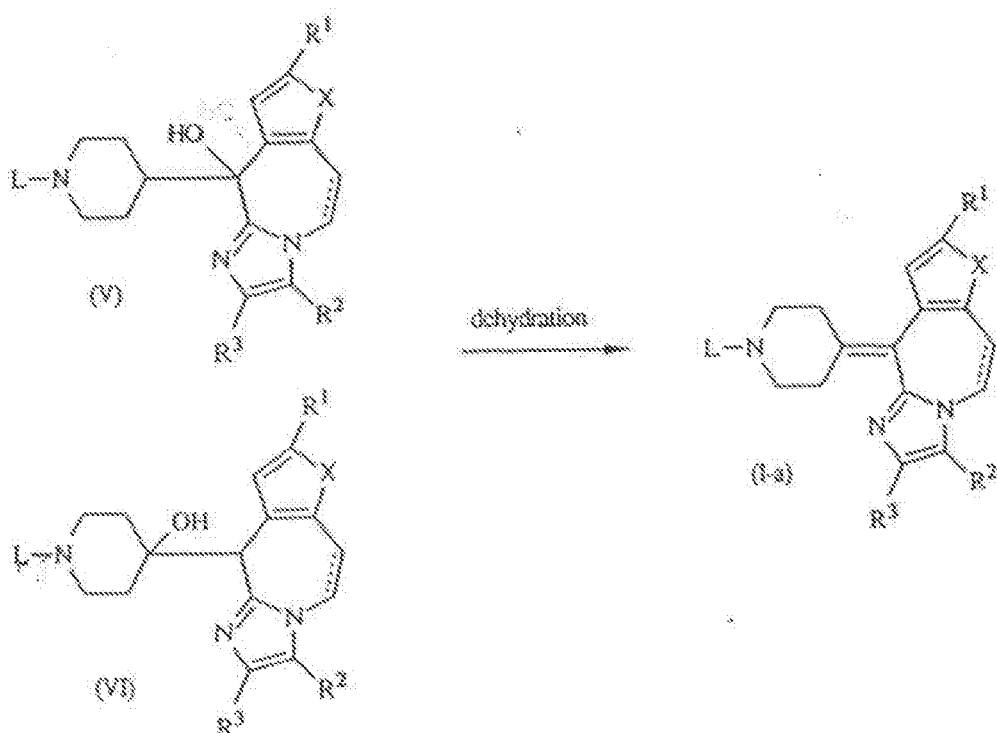
a) ciklizacijom alkohola formule (II) ili ketona formule (III) u prisutnosti kiseline;



b) ciklizacijom intermedijera formule (IV), gdje W predstavlja reaktivnu slobodnu grupu, tako tvoreći spoj formule (I), gdje centralni prsten tricikličkog dijela ne sadrži odabranu vezu;



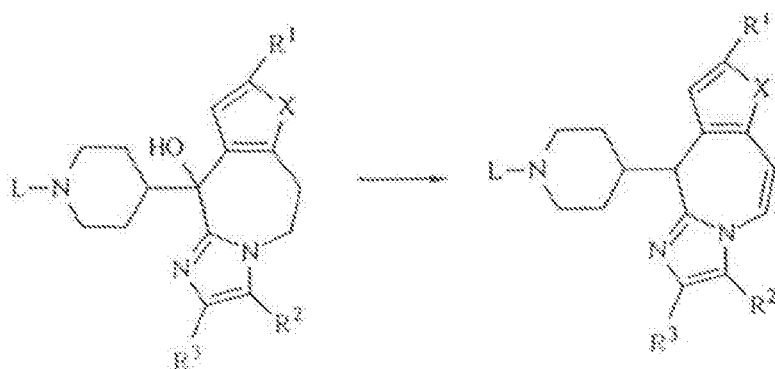
- c) dehidriranjem alkohola formule (V) ili (VI) u prisutnosti reagensa za dehidriranje, čime se dobiva spoj formule (I) u kojoj postoji dvostruka veza između piperidinilnog i tricikličkog dijela;



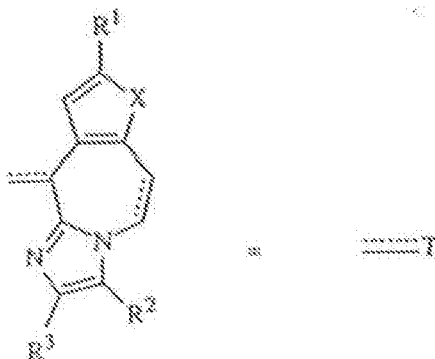
5

- d) dehidriranjem alkohola formule (V) u kojoj centralni prsten tricikličkog dijela ne sadrži odabranu vezu, u prisutnosti reagensa za dehidriranje, čime se dobiva spoj formule (I) sa dvostrukom vezom u tricikličkom dijelu te jednostrukom vezom, kojom se premošćuje triciklički dio i piperidin;

10

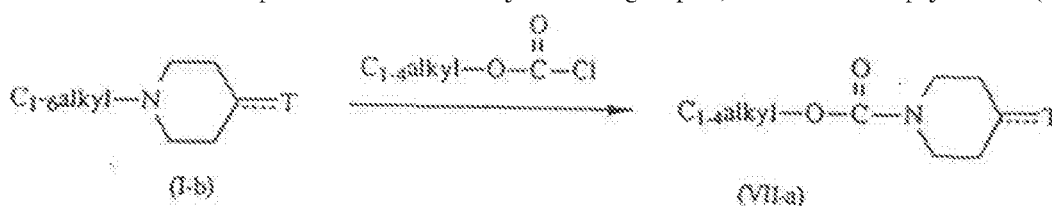


- e) reakcijom intermedijera formule (1-b), gdje =T predstavlja imidazo 1,2-a-(pirolo, tieno ili turano) 3,2-d azepinski dio formule



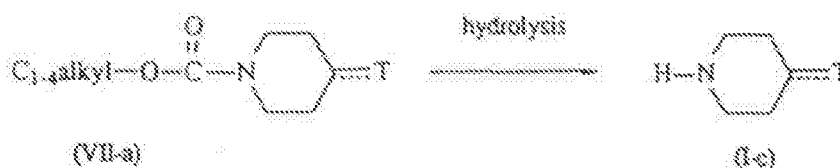
5

sa C1-4alkilkloroformatom u prisutnosti baze i reakcijski inertnog otapala, čime se dobiva spoj formule (VII-a)



10

koji se može hidrolizirati u spoj formule (I-c)



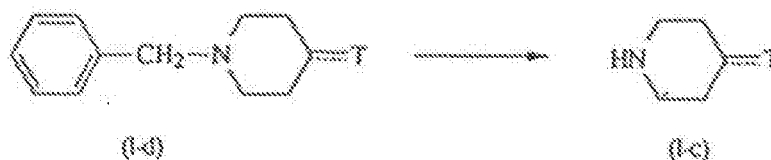
u prisutnosti kiseline ili baze;

15

- f) Reakcijom spoja formule (I-b) sa alfa-halo-C1-4alkil kloroformatom, u otapalu reakcijski inertnom, koja daje spoj formule (I-c);

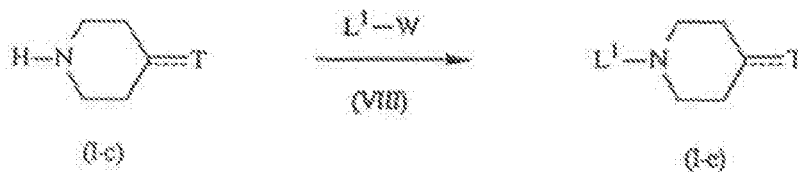
- g) Debenziliranjem spoja formule (I-D) katalitičkom hidrogenacijom, u prisutnosti vodika i katalizatora u reakcijski inertnom otapalu;

20

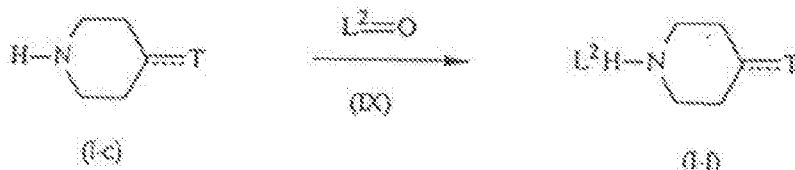


- h) N-alkiliranjem spoja formule (I-c) sa reagensom formule (VIII) u reakcijski inertnom otapalu, moguće u prisutnosti baze;

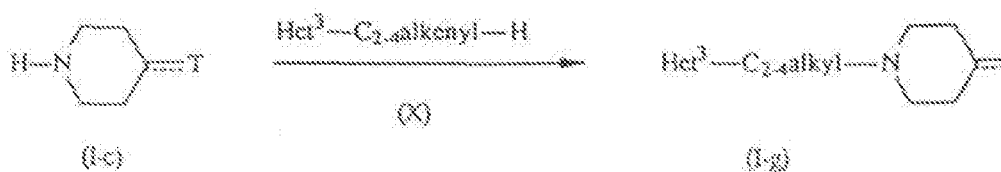
25



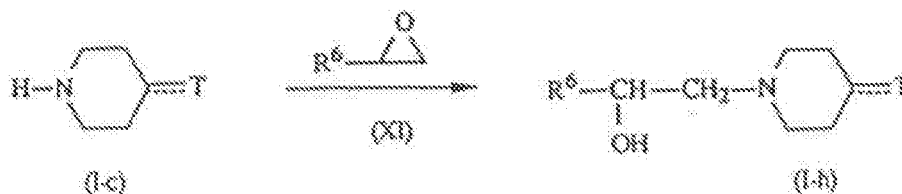
- i) Reduktivnom N-alkilacijom spoja formule (I-c) sa reagensom formule $\text{L}^2=\text{O}$ (IX), gdje L^2 predstavlja geminalni dvovalentni C_{1-6} -alkiliden radikal, koji može biti supstituiran, u reakcijski inertnom otapalu, u prisutnosti baze;



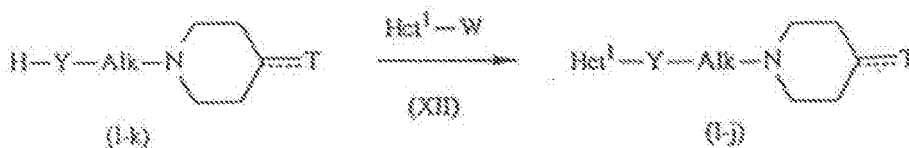
- j) Reakcijom spoja formule (I-c) sa reagensom formule (X) u reakcijski inertnom otapalu;



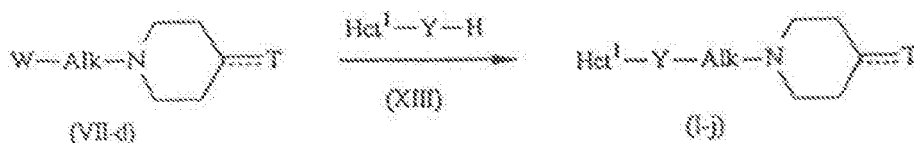
- k) Reakcijom spoja formule (I-c) sa epoksidom formule (XI) u kojem R^6 predstavlja vodik, C_{1-4} alkil ili ariloksi C_{1-4} alkil, u reakcijski inertnom otapalu.



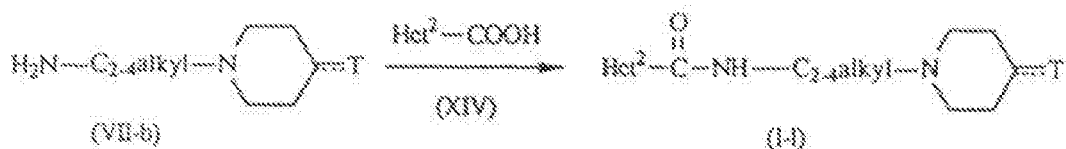
- l) Reakcijom spoja formule (I-k) sa reagensom formule (XII) reakcijski inertnom otapalu, u prisutnosti baze;



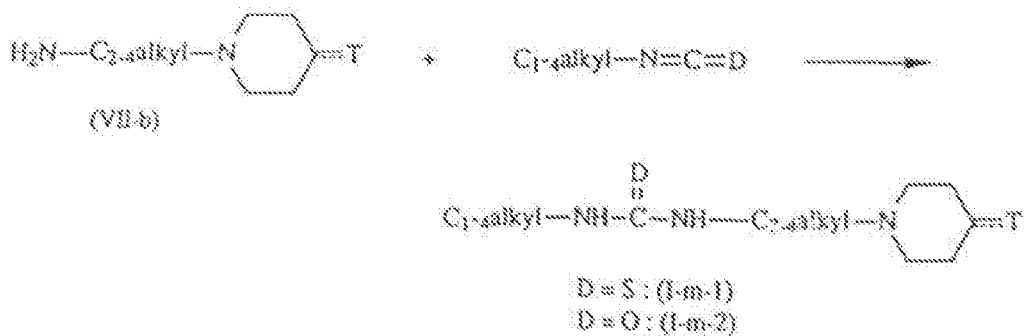
- m) Reakcijom spoja formule (VII-d) sa reagensom formule (XIII) u reakcijski inertnom otapalu, u prisutnosti baze;



- n) N-aciliranjem spoja formule (VII-b) sa karboksilnom kiselinom formule (XIV) u reakcijski inertnom otapalu;

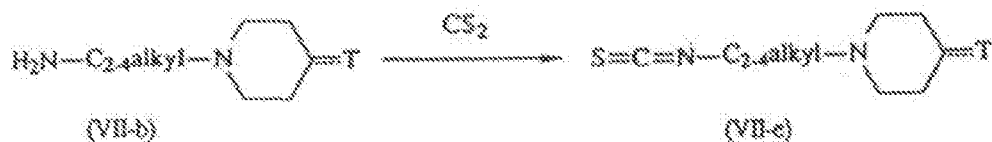


o) Reakcijom spoja formule (VII-b) sa C₁₋₄alkilizo(tio) cijanatom u reakcijski inertnom otapalu;



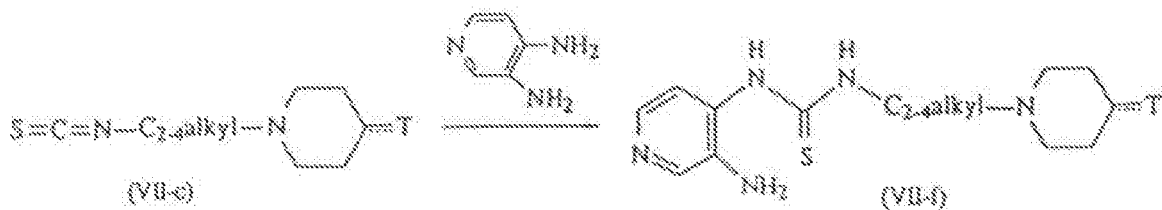
5

p) Reakcijom spoja formule (VII-b) sa ugljik disulfidom u prisutnosti reagensa za dehidraciju, čime se dobiva spoj formule (VII-e)



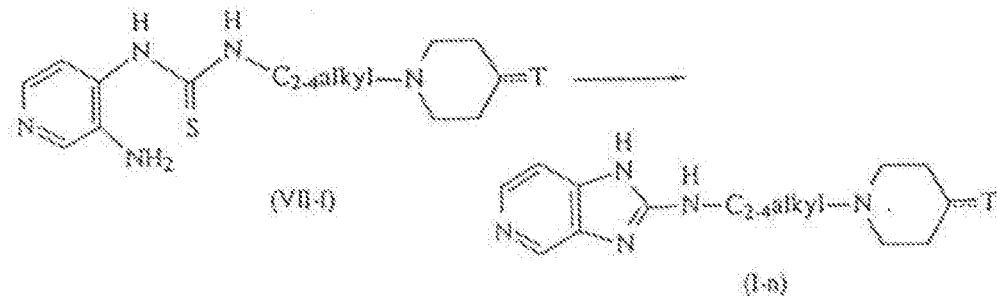
10

koji može reagirati sa 3,4-diaminopiridinom u reakcijski inertnom otapalu, dajući spoj formule (VII-f)



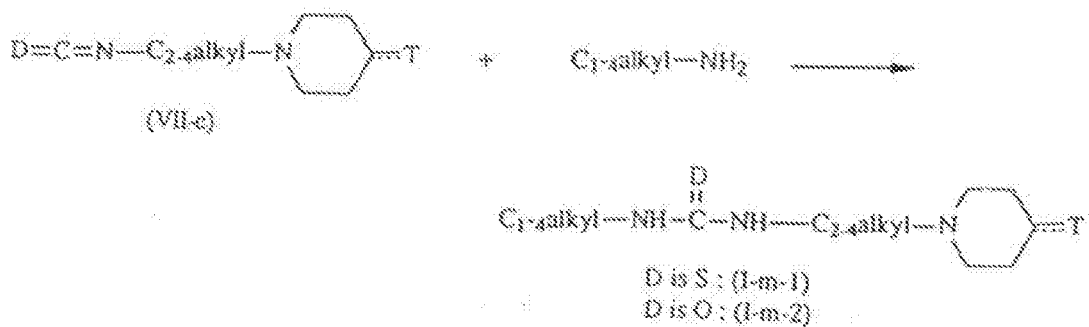
15

koji može ciklizirati sa metalnim oksidom u spoj formule (I-n);

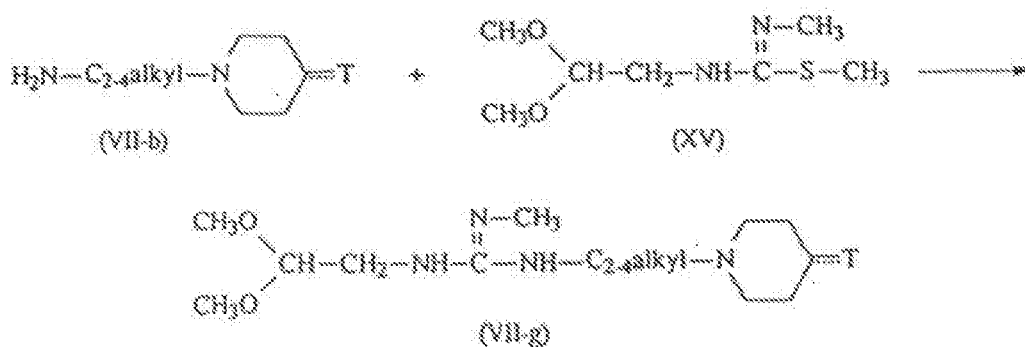


20

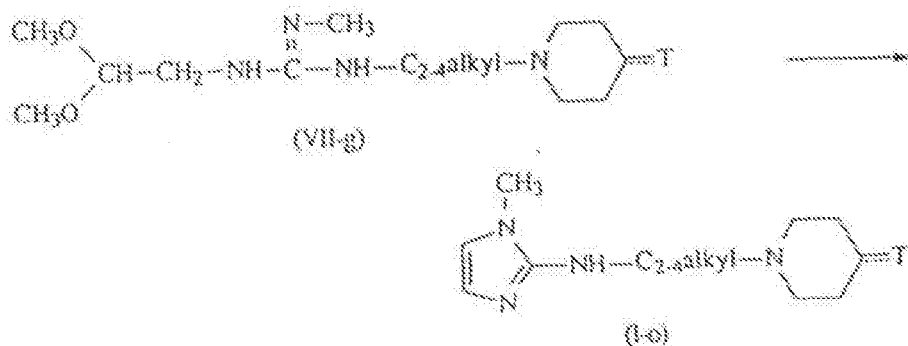
q) Reakcijom spoja formule (VII-e) ili odgovarajućeg izocijanata sa C₁₋₄alkilaminom, u reakcijski inertnom otapalu;



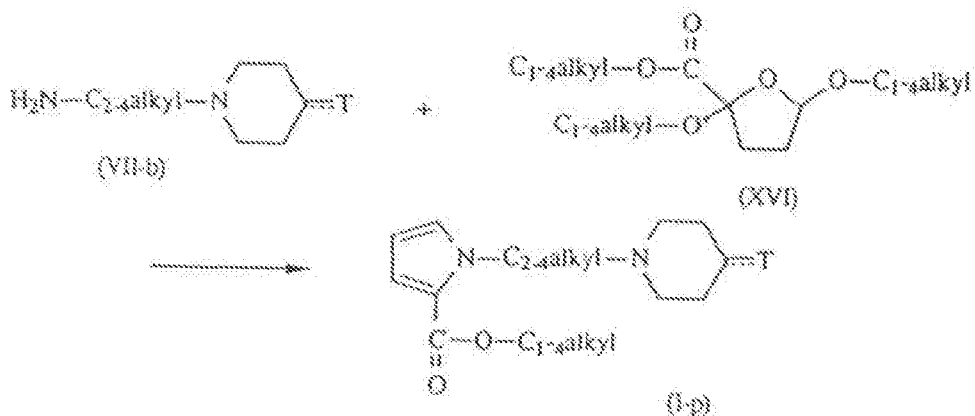
- 5 r) Reakcijom spoja formule (VII-b) sa reagensom formule (XV) u reakcijski inertnom otapalu, dajući spoj formule (VII-g)



- 10 koji može ciklizirati u kiseljoj vodenoj otopini u spoj formule (I-o);

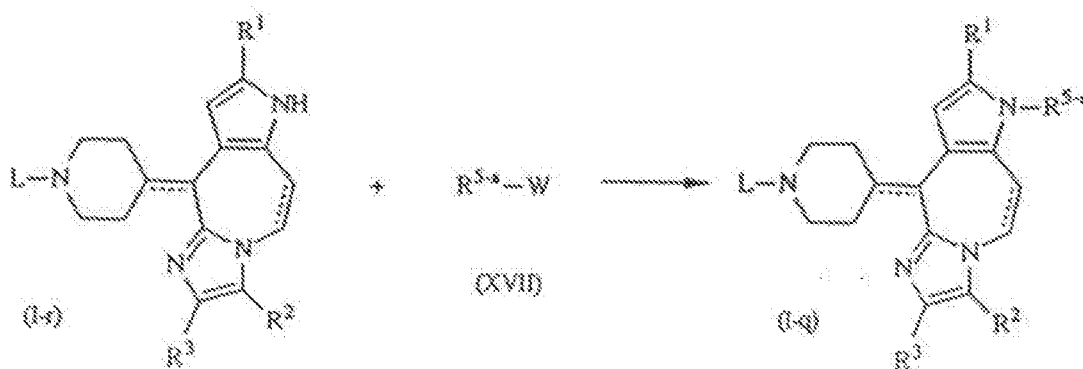


- 15 s) Reakcijom spoja formule (VII-b) sa reagensom formule (XVI) u prisutnosti kiseline, dajući spoj formule (I-p);

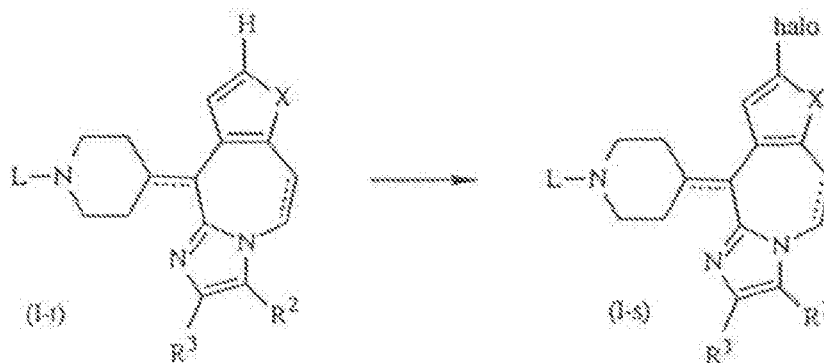


- t) Reakcijom spoja formule (I-r) sa reagensom (XVII) gdje R^{5-a} je C₁₋₆alkil ili C₁₋₄alkilkarbonil, u reakcijski inertnom otapalu;

5

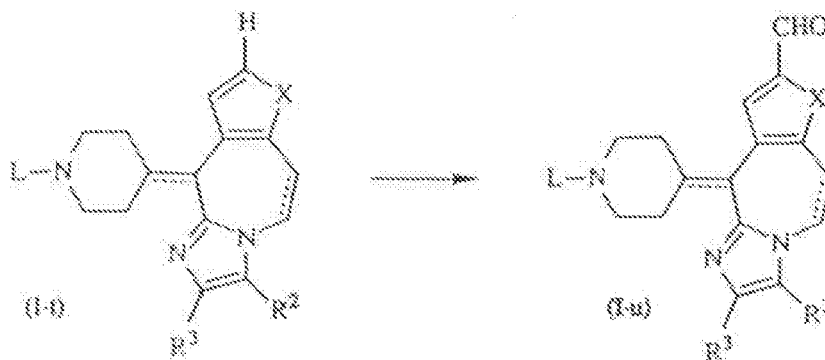


- u) Halogenacijom spoja formule (I-t) sa reagensom ha halogeniranje u reakcijski inertnom otapalu;



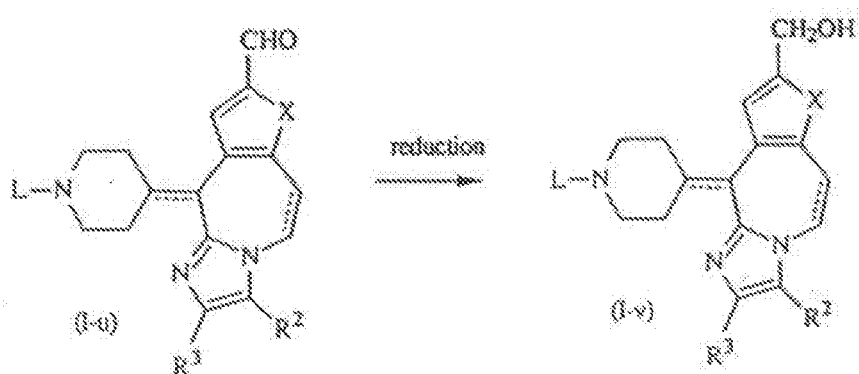
10

- v) Formulacijom spoja formule (I-t) u prisutnosti reagensa za formilaciju, dajući spoj formule (I-u);

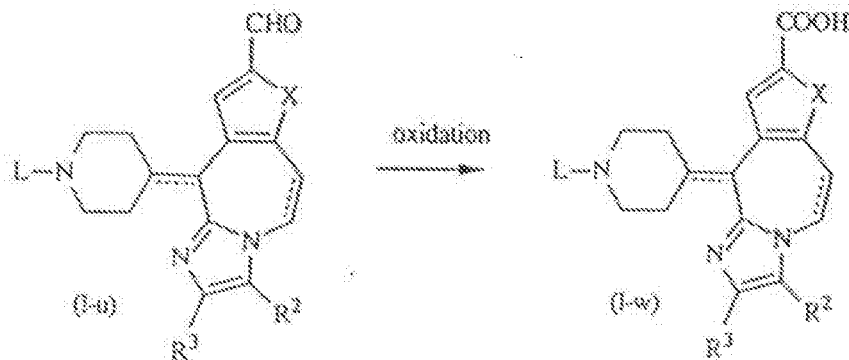


koji po volji može biti reduciran u odgovarajući alkohol, sa reduktivnim reagensom u reakcijski inertnom otapalu;

5

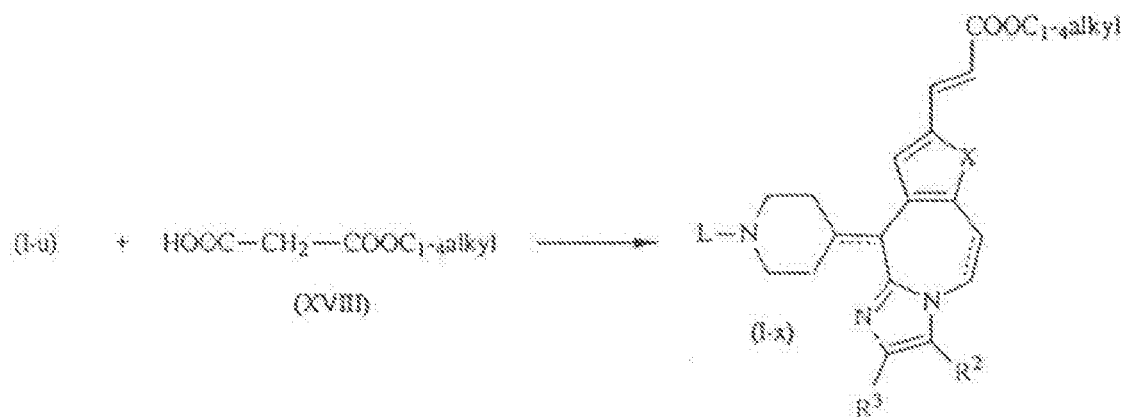


w) Reakcijom spoja formule (I-u) sa oksidansom u reakcijski inertnom otapalu;



10

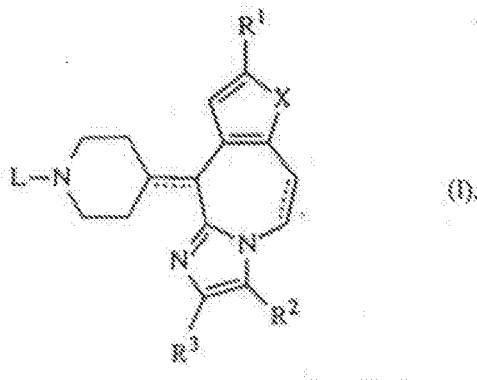
x) Reakcijom spoja formule (I-u) sa reagensom formule (XVIII) u prisutnosti baze, dajući spoj formule (I-x)



koji po želji može biti hidroliziran u prisutnosti kiseline ili baze u odgovarajući hidroksikarbonil spoj, te po želji prevođenjem spojeva formule (I) u svaki drugi prema dobro poznatim reakcijama transformacije funkcionalnih grupa, i nadalje, ako je po volji, prevođenjem spojeva formule (I) u terapijski aktivnu, netoksičnu formu aditivne soli, obradom sa kiselinom ili bazom; ili obratno, prevođenjem soli u slobodnu bazu ili kiselinu sa lužinom, odnosno kiselinom, i/ili pripremom njihovih stereoisomernih formi.

10 SAŽETAK

Prikazani se izum odnosi na nove imidazo 1,2-a (pirolo, tieno ili furano) 3,2-d azepine formule



i njihove farmaceutski prihvatljive aditivne soli i stereokemijski izomerne oblike, gdje svaka od iscrtkanih linija predstavlja nezavisno vezu po želji;

R1 predstavlja vodik, C₁₋₄alkil halo, etanil supstituiran s hidroksikarbonilom ili C₁₋₄alkiloksikarbonilom, hidroksiC₁₋₄alkilom, formilom, hidroksikarbonilom ili hidroksikarbonil-C₁₋₄alkilom;

R2 predstavlja vodik, C₁₋₄alkil, etinil supstituiran s hidroksi-karbonilom ili C₁₋₄alkiloksikarbonilom, C₁₋₄alkil supstituiran s hidroksikarbonilom ili C₁₋₄alkiloksikarbonil, hidroksiC₁₋₄alkil, formil ili hidroksikarbonil;

R3 predstavlja vodik, C₁₋₄alkil, hidroksiC₁₋₄alkil, fenil ili halo;

L predstavlja vodik; C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil supstituiran s jednim supstutentom odabranim iz grupe koju sačinjavaju hidroksi, halo, C₁₋₄alkiloksi, hidroksikarbonil, C₁₋₄alkiloksikarbonil, C₁₋₄alkiloksikarbonilC₁₋₄alkiloksi, hidroksikarbonilC₁₋₄alkiloksi, C₁₋₄alkiloksikarbonilamino, C₁₋₄alkilaminokarbonil, C₁₋₄alkilaminokarbonilamino, C₁₋₄alkilaminotioikarbonilamino, aril, ariloksi, i arilkarbonil; C₁₋₆alkil supstituiran s hidroksi i ariloksi; C₃₋₆alkenil, C₃₋₆alkenil supstituiran s arilom;

L predstavlja radikal formule Alk-Y-Het¹ (a-1), -Alk-NH-CO-Het² (a-2) ili -Alk-Het³; koji su upotrebljivi antialergijski spojevi. Sastavi (kompozicije) koji sadrže navedene spojeve, metode upotrebe i postupci njihove pripreme.