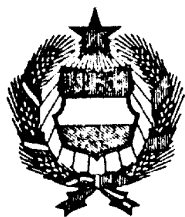


SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

194 230

B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

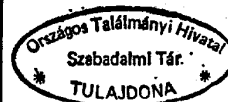
C 07 D 471/04
A 61 K 31/395

A bejelentés napja: (22) 86.10.08. (21) (4223/86)

A bejelentés elsőbbsége: (33) AT:
(32) 85.10.09.
(31) A 2929/85)

A közzététel napja: (41) (42) 87.06.29.

Megjelent: (45) 1988.06.22.



Feltaláló(k): (72)

dr. ROVENSZKY Franz, Bruck a. d.
Leitha, dr. BINDER Dieter, Bécs AT

Szabadalmaz: (71)

Chemie Linz AG., Linz, AT

(54)

Eljárás 2-(2-tienil)-imidazo[4,5-c]piridin-származékok és gyógyszerkészítmények
elfogadható savaddíciós sóik előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás szív- és keringési megbetegedések kezelésére alkalmazható (I) általános képletű új 2-(2-tienil)-imidazo[4,5-c]piridin-származékok – a képletben

R^1 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

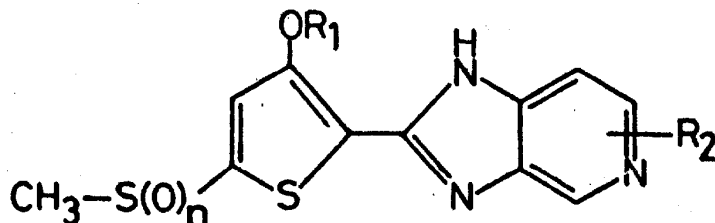
R^2 jelentése hidrogénatom és

n értéke 0 vagy 1 –,

valamint az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetiileg alkalmazható savaddíciós sói előállítására.

A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy valamely (II) általános képletű tiofénkarbonsav-származékot – ahol R^1 jelentése a tárgyi körben megadott – vagy ennek egy sóját valamilyen szerves savkloriddal reagáltatva (III) általános képletű tiofénkarbonsav-kloriddá – ebben a képletben R^1 jelentése a tárgyi körben megadott – alakítunk át, ezt a vegyületet egy (IV) általános képletű diamino-

piridinnel – a képletben R^2 jelentése a tárgyi körben megadott –, célszerűen valamilyen megfelelő szerves oldószerben erős bázis hozzáadásával, (V) általános képletű amidokból álló izomerkeverékké – ahol R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott, A és B egyikének jelentése =N atom és a másik a piridinyűrű =CH-gyűrűtagja – reagáltatunk, a kapott izomerkeverékben levő szabad bázisokat hidrokloridokká alakítjuk át és ezeket 1,1–5,0 mól vízelvonó szerrel imidazolgyűrű képződése közben ciklizáljuk, majd kívánt esetben valamely így előállított olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben n értéke 0, szerves persavképletű vegyületté alakítunk át, ahol n értéke 1, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet szervesen vagy szerves savval gyógyszerészetiileg elfogadható addíciós sóvá alakítjuk át.



(I)

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új 2-(2-tienil)-imidazo[4,5-c]piridin-származékok – a képletben

R^1 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom és

n értéke 0 vagy 1 –,

valamint az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg alkalmazható savaddíciós sói előállítására.

Az új vegyületeket a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy

valamely (II) általános képletű tiofénkarbonsav-származékot – ahol R^1 jelentése az (I) általános képlettel kapcsolatban megadottakkal megegyező – vagy ennek egy sóját valamilyen szervetlen savkloriddal reagáltatva (III) általános képletű tiofénkarbonsav-kloriddá – ebben a képletben R^1 jelentése az (I) általános képlettel kapcsolatban megadottakkal megegyező – alakítunk át, ezt a vegyületet egy (IV) általános képletű diamino-piridinnel – a képletben R^2 jelentése az (I) általános képlettel kapcsolatban megadottakkal megegyező – (V) általános képletű amidokból álló izomerkeverékké – ahol R^1 és R^2 jelentése az (I) általános képlettel kapcsolatban megadott definícióval megegyező, A és B egyikének jelentése =N atom és a másik a piridinyűrű =CH gyűrűtagja – reagáltatunk, a kapott izomerkeverékben lévő szabad bázisokat hidrokloridokká alakítjuk át és ezeket vízelvonó szerrel imidazolgyűrű képződése közben ciklizáljuk, majd

kívánt esetben valamely így előállított olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben n értéke 0, szerves persavval vagy hidrogén-peroxiddal kezelve olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, ahol n értéke 1, és

kívánt esetben kapott (I) általános képletű vegyületet vagy szervetlen vagy szerves savval gyógyszerészetileg elfogadható addíciós sóvá alakítjuk át.

A jelen leírásban alkalmazott „rövidszénláncú alkilcsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-4 szénatomos szénhidrogén-csoportot jelöl, így például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, vagy terc-butil-csoportot.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportjában R^1 metil- vagy etilcsoportot képvisel, mimellett R^1 jelentésében a metilcsoport különösen előnyös.

Különösen előnyös (I) általános képletű vegyületek a következők:

a 2-(3-metoxi-5-metiltio-2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin és

a 2-(3-metoxi-5-metilszulfenil-2-tienil)-1-H-imidazo[4,5-c]piridin,

valamint ezen vegyületek hidrokloridjai.

A (III) általános képletű tiofénkarbonsav-kloridot az a) eljárás lépésben célszerűen úgy állítjuk elő, hogy valamilyen (II) általános képletű tiofénkarbonsavat egy szervetlen savkloriddal – például tionil-kloriddal, foszfor-triklorid-oxiddal, foszfor-trikloriddal vagy foszfor-pentakloriddal – reagáltatunk, alacsony hőmérsékleten, mimellett különösen előnyös, ha tionil-kloriddal reagáltatunk 0°C körüli hőmérsékleteken.

Egy, a fenti reakció során kapott (III) általános képletű tiofénkarbonsav-kloridot ezt követően, a találmány szerint (IV) általános képletű 3,4-diamino-piridinnel reagáltatunk az amidképzés számára szokásos reakciókörülmények között, mimellett egy,

az (V) általános képlettel szemléltetett amidokat tartalmazó izomerkeverék keletkezik.

A (III) általános képletű vegyületeket a (IV) általános képletűekkel megfelelő szerves oldószerben, előnyösen piridínből reagáltatjuk, valamilyen erős bázis hozzáadása mellett; erre a célra különösen előnyösnek bizonyult a trietil-amin alkalmazása. Az (V) általános képletű amidokat egyszerűség kedvéért szobahőmérsékleten is előállíthatjuk, azonban azok a hőmérsékletek, amelyek kevéssel e felett vagy ez alatt vannak, hasonló módon alkalmasak a reakció számára.

Az ezen reakciónál az izomerkeverékben a szabad bázisok alakjában levő (V) általános képletű vegyületeket a ciklizálás előtt hidrokloriddá alakítjuk át, amit célszerűen úgy hajtunk végre, hogy a szabad bázisok valamely inert szerves oldószerrel készített oldatába hidrogén-klorid-gázt vezetünk, ezután a hidrokloridokat – például vízmentes dietil-éter hozzáadásával – leválasztjuk, majd az a) eljárás lépés szerint, valamilyen vízelvonó szerrel végzett kezelés útján, imidazolgyűrű képzése közben, olyan (I) általános képletű vegyületté ciklizáljuk, amelynek képletében n értéke 0.

A ciklizálás az (V) általános képletű vegyületek hidrokloridjai keverékének közvetlen kezelése útján, vagy pedig előnyösen, ezek valamilyen megfelelő szerves oldószerrel vagy hígítószerekkel készített szuszpenzióinak kezelésével végezhető, mimellett különösen alkalmasnak bizonyultak a hidrokloridok piridines szuszpenziói. Vízelvonó szerként az ilyen ciklizálások számára rendszerint alkalmazott reagensek jönnek számításba, így például a foszfor-oxi-klorid, a foszfor-pentaklorid vagy a tionil-klorid, valamint hasonló vegyületek.

Erre a célra a vízelvonó szer ekvivalens mennyiségben, vagy, előnyösen, feleslegben, például az (V) általános képletű vegyület 1 móljára számítva, 1,1–1,5 mól mennyiségben alkalmazható. A találmány szerinti vegyületek előállítására különösen előnyösnek bizonyult az a ciklizálási módszer, amelynek során lassan adjuk a foszfor-oxi-klorid 1,5–3-szoros moláris feleslegét az (V) általános képletű amidok hidrokloridjainak szuszpenziójához, szobahőmérsékleten, vagy kevéssel ez alatt vagy e feletti hőmérsékleten.

A szulfenilszármazékok, amelyek (I) általános képletében n értéke 1, a kapott (I) általános képletű metil-merkaptó-származékokból, ahol n értéke 0, állíthatók elő, megfelelő oxidálószerrel végzett parciális oxidációval. Ilyen oxidálószerként valamely szerves persav, így perecetsav, perbenzoesav, m-klor-perbenzoesav és ezekhez hasonlók előnyösen mintegy ekvivalens mennyiségét alkalmazzuk, a reakció szempontjából inert oldószerben, például metilén-kloridban vagy kloroformban. Az oxidációt előnyösen +5°C és –50°C közötti hőmérsékleten, előnyösen körülbelül 0°C-on hajtjuk végre. Alkalmazható mintegy ekvivalens mennyiségű 30%-os hidrogén-peroxid is, jégcetben, előnyösen szobahőmérsékleten.

A kapott (I) általános képletű vegyületek erősen bázisos tulajdonságokkal rendelkeznek és ezek szervetlen vagy szerves savval, szokásos módon, könnyen átalakíthatók kristályos, gyógyszerészetileg alkalmazható olyan savaddíciós sóvá, amelyek, mint például a hidrokloridok, átkristályosítással jól tisztíthatók. Erre a célra a nyers bázist célszerűen valamilyen meg-

felelő oldószerben — például egy rövidszénláncú alifás alkoholban — oldjuk, az oldathoz hozzáadjuk a kívánt sav ekvivalens mennyiségét, a képződött sóit kicsapjuk vagy az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot metanolból vagy etanolból — adott esetben éter vagy aceton hozzáadásával — átkristályosítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek ilyen, gyógyszerészetileg alkalmazható sóira példaképpen — a sósavas sósó kivétel — a kénsav, a salétromsav, a szulfonsavak, a benzoészav, a maleinsav, a borkősav, a citromsav és hasonlóak sói enlíthetők meg, amelyek ismert vegyületek, gyógyszerészetileg használható sóinak előállításánál már alkalmazott savak.

A találmány szerinti vegyületek előállításának eljárása számára kiindulóanyagként alkalmazott (II) általános képletű tioszénkarbonsav-származékok ismeretek az irodalomból 0148742 sz. közzétett európai szabadalmi leírás vagy, ismert vegyületekből kiindulva, önmagukban ismert módon előállíthatók. A (IV) általános képletű dianino-piridinnek ugyancsak ismeretek és kereskedelembe is kaphatók (például a Fluka AG, Buchs, svájci cégtől) szerezhetők be).

Az (I) általános képletű új vegyületek és hasonló módon ezek gyógyszerészetileg alkalmazható savaddíciós sói mind *in vitro*, mind *in vivo*, állatkísérletekben rendkívül értékes farmakológiai tulajdonságokat mutatnak. Különösen a szívre gyakorolt erősen pozitív inotrop hatásuk jelentős és ezért kardiotonikus tulajdonságaik következtében az embergyógyászatban szív- és keringési megbetegedések kezelésére és megelőzésére, különösen miokardiális elégtelenség és patológus szekunder tüneteinek kezelésére alkalmazhatók.

Ezen farmakológiai tulajdonságok megállapítására a találmány szerinti vegyületeket a következő általános elismert farmakológiai vizsgálatoknak vettük alá:

1) Pozitív inotrop hatás izolált tengerimalac-pitvaron

Vizsgáltuk az (I) általános képletű vegyületek hatását frissen preparált, izolált tengerimalac-pitvarok frekvenciájára és kontrakciós erejére. Erre a célra a tesztelt anyagokat 10^{-7} -től $3 \cdot 10^{-4}$ mól/literig terjedő koncentráció-tartományban vizsgáltuk, mimellett az első kísérletsorozatban kezeletlen állatok pitvarait és a második kísérletsorozatban rezerpinizált állatokat alkalmaztuk.

Eredmények:

Ezen standard-teszt során a találmány szerinti vegyületek az izolált, elektromosan izgatott, baloldali tengerimalac-pitvarok kontrakciós erejének szignifikáns, dóziszfüggő növekedését idézték elő. Például a 2-(3-metoxi-5-metil-szulfonil-2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-hidroklorid, mint (I) általános képletű vegyületek körébe eső termék, $1,2 \cdot 10^{-4}$ mól/liter koncentrációban a kontrakciós erő 50%-os növekedését idézte elő. Így a kontrakciós erő kvalitatíve összevethető a Ouabain elnevezésű, ismert szívglikozidával [3-(6-dezoxi- α -L-mannopiranozil)-oxil-1,5,11a, 14,19-pentahidroxid-kard-(20,22)-anolid].

A Ouabain-hoz képest a találmány szerinti vegyületek, így a 2-(3-metoxi-5-metil-szulfonil-2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-hidroklorid azzal az előnnyel rendelkezik, hogy a vizsgált felső koncentráció-tartományban sem jelentkezik terápiásan nem kívánt frekvencia-növekedés a spontán verő jobb tengerimalac-pitvarnál.

A rezerpiens előkezelés csak csekély mértékben károsította a vizsgált termékek hatását, így a találmány szerinti vegyületekre vonatkozóan egy közvetlen hatásmechanizmus tételezhető fel. Eszerint az (I) általános képletű vegyületek a tengerimalac izolált pitvarán jelentős, közvetlenül pozitív inotrop hatást mutatnak csupán igen gyenge pozitív kronotrop hatás mellett.

2) Vizsgálatok narkotizált kutyán

q-Kloralózzal [1,2-O-(2,2,2-triklór-etilidén)- α -D-glükofuranóz] narkotizált beagle-kutyáknak $3-3000 \mu\text{g/kg}$ dózisokban kumulatív injektáltunk találmány szerinti vegyületeket a V. jugularis-ba. Az alkalmazás után vizsgáltuk a bal-szívkamrai nyomásra [LV dp/dt], a femoralis-nyomásra és áramlásra, valamint a szív-ideg-térfogatra és a szívfrekvenciára gyakorolt hatást.

Eredmények:

Ezen vizsgálatok során a találmány szerinti vegyületek egyrészt a bal-szívkamrai nyomás, valamint a szív-ideg-térfogatra szignifikáns, dóziszfüggő növekedését, másrészt a bal-szívkamrai vég-diasztolés nyomás, valamint a perifériás diasztolés vérnyomás csökkenését idézték elő.

Igy például a 2-(3-metoxi-5-metil-szulfonil-2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-hidroklorid már $300 \mu\text{g/kg}$ dózissal a bal-szívkamrai nyomás erős növekedését idézte elő [LV dp/dt = +113%], anélkül, hogy a szívfrekvenciát nem kívánt módon befolyásolta volna. Az említett vegyület ennél a dózissal szignifikáns, erősen pozitív inotrop hatást mutatott narkotizált kutyán. A szívfrekvencia jelentős növekedése csak $1-3 \text{ mg/kg}$ i. v. dózis esetén lépett fel, ami jóval a terápiás alkalmazási területen kívül esik.

Pozitív inotrop hatású anyagokként eddig főképpen szívglikozidokat szimpatomimetikus aminokat adtak be. A szívglikozidok számos esetben mellékhatásokat idéznek elő, amelyek veszélyes szívrítmus-zavarokat okoznak és nagy toxicitásuk következtében csak óvatossággal alkalmazhatók. A szimpatomimetikus aminok többek között pozitív kronotrop mellékhatásuk következtében aritmogén tulajdonságokkal és orális hatástalanságuk miatt csak korlátozott alkalmazási lehetőségekkel rendelkeznek. Így a találmány szerinti vegyületek határozott és egyidejűleg igen specifikus pozitív inotrop hatásuk következtében az új hatóanyagok érdekes csoportját alkotják, amelyek a miokardiális elégtelenség kezelésére eddig alkalmazott készítményeket a pacifensek számára igen előnyösen helyettesíthetik.

Kedvező tulajdonságaik következtében az (I) általános képletű vegyületek és ezek sói gyógyszerként, például gyógyszerészeti készítmények alakjában alkalmazhatók, amelyek a találmány szerinti vegyületeket valamely, enterális vagy parenterális alkalmazásra megfelelő, gyógyszerészeti, szerves vagy szervetlen hordozóanyaggal — például vízzel, szelattinnal, arabmézgával, tejcukorral, keményítővel, magnézium-sztearáttal, talkummal, növényi olajokkal, növényi vagy állati zsíradékokkal, polialkilén-glikolokkal, vazelinrel és ezekhez hasonlókkal — összekeverve tartalmazhatók. A gyógyszerkészítmények lehetnek szilárd készítmények, például tabletták, drázsék, kúpok, kapszulák vagy folyékony halmazállapotúak, például oldatok, szuszpenziók vagy emulziók. A gyógyszerkészítmények adott esetben sterilizáltak és/vagy segédanyagokat — így konzerváló-, stabilizáló- vagy

emulgeálószerkeket, vagy az ozmotikus nyomás változtatására sókat – tartalmazhatnak. Különösen előnyösen adagolhatók egyéb, terápiásan értékes egyéb anyagokkal kombinálva.

A következő példák kapcsán közelebbről is megvilágítjuk a találmányunk szerinti megoldást:

1. példa

2-(3-Metoxi-5-metil-2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridin

4,0 g (19,6 mmól) 3-metoxi-5-metil-2-tiofén-karbonsavat 0°C-on 40 ml tionil-kloridba keverünk, 20 percig utánakeverjük és az oldószer feleslegét szobahőmérsékleten vákuumban ledesztáljuk.

A nyers savkloridot (4,3 g, olvadáspont = 98–101°C, diizopropiléterből) 25 ml vízmentes benzolban oldjuk és az oldatot 20°C-on 10 perc alatt hozzá-csepegtetjük 2,1 g (19,6 mmól) 3,4-diamino-piridin 14 ml vízmentes piridinnel készített oldatának és 10 ml trietil-amin keverékéhez. Ezután a reakció-elegyet szobahőmérsékleten még 90 percig keverjük, erősen bepároljuk, 50 ml vízzel hígítjuk, 2 n hidrogén-klorid-oldattal pH=4-re megsavanyítjuk, majd nátrium-hidrogén-karbonáttal 7-es pH-értékre állítjuk be és összesen 200 ml etil-acetáttal háromszor extraháljuk.

Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és 50 ml térfogatra bepároljuk. A visszamaradó oldatba 30°C alatti hőmérsékleten telítésig hidrogén-klorid-gázt vezetünk, majd 250 ml vízmentes dietil-éterrel elegyítjük. A levált olajtól dekantálással elkülönítjük az étert, az olajat 100–100 ml vízmentes éterrel még kétszer mossuk és vákuumban eltávolítjuk a maradék étert.

Az amidok keverékét 50 ml vízmentes piridínnel szuszpendáljuk és keverés közben, 20°C-on, 5 perc alatt hozzá-csepegtetünk 5,76 g (37,6 mmól) foszfor-triklorid-oxidot. Ezt követően szobahőmérsékleten még 90 percig keverjük, majd erősen bepároljuk és a maradékot 50 ml telített nátrium-karbonát-oldat és 50 ml etil-acetát között megoszlatjuk. A vizes fázist 40–40 ml etil-acetáttal még kétszer extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot (2,8 g) 150 ml metanolban felvesszük, feleslegben alkalmazott metanolos sósavval elegyítjük, aktív szén hozzáadása után forrón szűrjük, az oldatot körülbelül 50 ml-re bepároljuk, lehűtjük és a kivált sárga hidrokloridot leszívjuk, kevés hideg metanolba mossuk és végül vákuumban szárítjuk (1,6 g).

A szabad bázis előállítása céljából a hidroklorid 1,6 g-ját (5,10 mmólját) 12 ml metanolban szuszpendáljuk, feleslegben alkalmazott vizes ammónium-hidroxid-oldattal elegyítjük és 40 ml/víz hozzáadásával klcsapjuk. A csapadékot leszívjuk, vízzel mossuk és 60°C-on 20 mbar nyomáson szárítjuk.

Kitermelés: 1,27 g.

Olvadáspont: 165–167°C (2-butanon/Et₂O = 3 : 1)

2. példa

2-(3-Metoxi-5-metilszulfonil-2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridin

0,50 g (1,80 mmól) 2-(3-metoxi-5-metil-2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridint 30 ml kloroformban oldunk, az oldatot –10°C-ra hűtjük és ezen a hőmérsékleten 10 perc alatt, keverés közben, hozzá-csepegtetjük 0,40 g (1,98 mmól) 85%-os klór-per-

benzoosav 10 ml kloroformmal készített oldatát. –10°C-on további 10 percig keverjük, 8–8 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer extraháljuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk.

Kitermelés: 0,46 g (87%).

Olvadáspont: 235°C (metanol).

3. példa

2-(3-Metoxi-5-metilszulfonil-2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridin

0,50 g (1,80 mmól) 2-(3-metoxi-5-metil-2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridint 15 ml jégecettel felvesszük és 5–10°C-on lassan elegyítjük 219 mg (1,93 mmól) 30%-os hidrogén-peroxiddal, ekkor át-látszó oldat keletkezik. Ezután szobahőmérsékleten még 25 percig keverjük. Ezt követően erősen bepároljuk, 100 ml vízzel meghígítjuk, nátrium-hidrogén-karbonáttal pH=7 értékre állítjuk be és 20–20 ml kloroformmal háromszor kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot metanolból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 0,40 g (76%).

Olvadáspont: 233–235°C (metanol).

4. példa

2-(3-Metoxi-5-metil-2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridin-hidroklorid

1,0 g (3,6 mmól) 2-(3-metoxi-5-metil-2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridint 25 ml metanolban szuszpendálunk és a szuszpenziót 7 ml 1 n metanolos hidrogén-kloriddal elegyítjük. Vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot metanolból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 1,04 g (92%).

Olvadáspont: 234–236°C bomlik; (metanol).

5. példa

2-(3-Metoxi-5-metilszulfonil-2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridin-hidroklorid

0,4 g (1,36 mmól) 2-(3-metoxi-5-metilszulfonil-2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridint 13 ml metanolban szuszpendálunk és a szuszpenziót 3 ml 1 n metanolos hidrogén-kloriddal elegyítjük. Ezután szárazra pároljuk és a maradékot metanol és aceton elegyből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 0,37 g (83%).

Olvadáspont: 204–207°C (metanol/aceton).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű új 2-(2-tienil)-imidazo[4,5-c]-piridin-származékok – a képletben R¹ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, R² jelentése hidrogénatom és n értéke 0 vagy 1 –, valamint az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg alkalmazható savaddíciós sói előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy valamely (II) általános képletű tiofénkarbonsav-származékot – ahol R¹ jelentése a tárgy körben megadott – vagy ennek egy sóját valamilyen szervetlen savkloriddal reagáltatva (III) általános képletű tiofénkarbonsav-kloriddá – ebben a képletben R¹ jelentése a tárgy körben megadott – alakítunk át, ezt a vegyületet egy (IV) általános képletű diamino-piridinnel – a képletben R² jelentése a tárgy körben megadott –

célszerűen valamilyen megfelelő szerves oldószerben erős bázis hozzáadásával, (V) általános képletű amidokból álló izomerkeverékké – ahol R^1 és R^2 jelentése a tárgy körben megadott, A és B egyikének jelentése =N-atom és a másik a piridíngyűrű =CH-gyűrűtagja – reagáltatunk, a kapott izomerkeverékben levő szabad bázisokat hidrokloridokká alakítjuk át és ezeket 1,1–5,0 mól vízelvonó szerrel imidazolgyűrű képződése közben ciklizáljuk, majd kívánt esetben valamely így előállított olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben n értéke 0, szerves persavval vagy hidrogén-peroxiddal kezelve olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk át, ahol n értéke 1, és

kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet szervesen vagy szerves savval gyógyszerészeti elfogadható addíciós sóvá alakítjuk át.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése metilcsoport, R^2 és n jelentése, illetve értéke az 1. igénypontban definiáltakkal megegyező, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy (II) általános képletű kiindulási anyagként 3-metoxi-5-(metil-tio)-2-tiofén-karbonsavat alkalmazunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás 2-(3-metoxi-5-metil-tio-2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin és ennek hidrokloridja előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy (II) általános képletű kiindulási anyagként 3-metoxi-5-(metil-tio)-2-tiofén-karbonsavat és (IV) általános képletű kiindulási anyagként 2,4-diamino-piridint alkalmazunk és kívánt esetben valamely kapott szabad bázist hidrokloriddá alakítjuk át.

4. Az 1–3. igénypont bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy egy (II) általános

képletű tiofénkarbonsavat 0°C -on szervesen savkloridként tionil-kloriddal reagáltatunk.

5. Az 1–4. igénypont bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a (III) általános képletű vegyületet a (IV) általános képletű vegyülettel piridinben, trietil-amin hozzáadásával, szobahőmérsékleten reagáltatjuk.

6. Az 1–5. igénypont bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az (V) általános képletű izomerkeverék hidrokloridjait foszfor-oxi-klorid 1,5–3-szoros moláris feleslegének hozzáadásával, szobahőmérsékleten ciklizáljuk.

7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás 2-(3-metoxi-5-metilszulfonil-2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridin és ennek hidrokloridja előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy 2-(3-metoxi-5-metil-tio-2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]piridint egy szerves persavval vagy hidrogén-peroxiddal kezelünk és kívánt esetben valamely kapott szabad bázist hidrokloriddá alakítunk át.

8. Az 1., 2. vagy 7. igénypont bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol n értéke 0, 1,0–1,1 mól mennyiségű 3-klór-perbenzoesavval, perbenzoesavval vagy perezetsavval oxidáljuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy metilén-kloridban vagy kloroformban, $+5^\circ\text{C}$ -tól -50°C -ig terjedő hőmérsékleten, előnyösen $+2^\circ\text{C}$ és -2°C közötti hőmérsékleten, előnyösen $+2^\circ\text{C}$ és -2°C közötti hőmérsékleten oxidálunk.

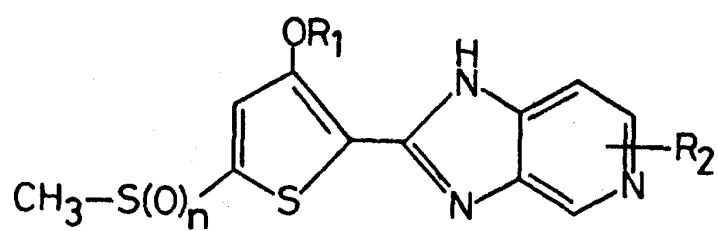
10. Az 1., 2. vagy 7. igénypont bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy 1,0–1,1 mól mennyiségű hidrogén-peroxiddal oxidálunk.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy 30%-os hidrogén-peroxiddal, jégecetben, szobahőmérsékleten oxidálunk.

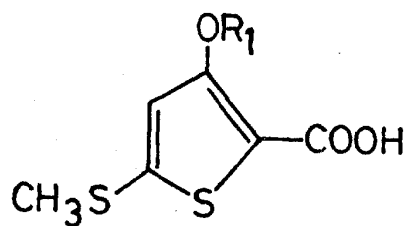
1 db ábra

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán

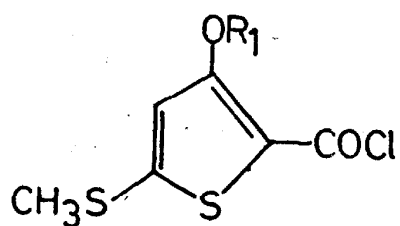
KÓDEX



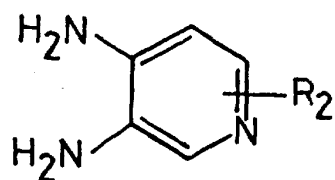
(I)



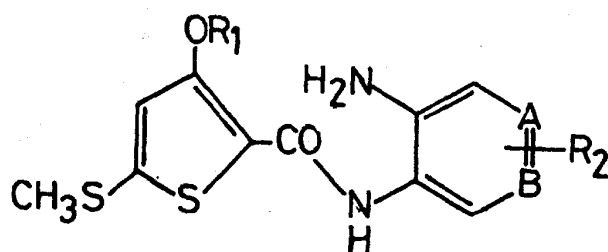
(II)



(III)



(IV)



(V)