



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

83079

C (10) ...
1988-01-01

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 471/04 // (C 07D 471/04, 211:00, 235:00)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	882863
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	15.06.88
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	17.06.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	15.06.88
(44) Nähtävöksiäminen ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.02.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
20.06.84 US 622421 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Ciba-Geigy AG, Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Browne, Leslie J., 41 Malapardis Road, Morris Plains, N.J., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten 5-fenyyli-imidatso/1,5-a/pyridiini johdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva 5-fenyl-imidazo/1,5-a/pyridiner

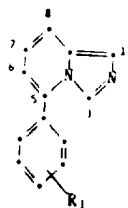
(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan: 852399 (patentti - patent 80694)

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 75569, FI C 78089 (C 07D 471/04)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

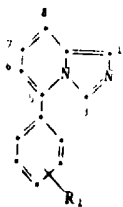
Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti aktiivisten imidatso[1,5-a]pyridiinien valmistamiseksi, joilla on kaava I



(I),

jossa kaavassa R₁ tarkoittaa syanoa, karbamoyyliä tai C₁-C₄-alkyylikarbamoyyliä, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva imidazo[1,5-a]pyridiner med formeln I



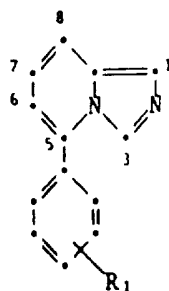
(I),

i vilken formel R₁ betecknar cyano, karbamoyl eller C₁-C₄-alkylkarbamoyl, eller farmaceutiskt godtagbara salter därav.

Menetelmä terapeutisesti aktiivisten 5-fenyyli-imidatso[1,5-a]pyridiini johdannaisten valmistamiseksi

(Jakamalla erotettu pat. hak. n:o 852399)

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeutisesti aktiivisten 5-fenyyli-imidatso[1,5-a]pyridiiniinien valmistamiseksi, joiden kaava I on



(I),

jossa kaavassa R_1 tarkoittaa syanoa, karbamoyyliä tai C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyliä, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

FI-patentissa 75 569 kuvataan tiettyjä imidatso[1,5-a]pyridiinejä, joilla on tromboksaanisyntetaasi-inhibiittoriaktiiviteettia. FI-patentissa 78 089 kuvataan tiettyjä 5-fenyyli-imidatso[1,5-a]pyridiinejä, joilla on tromboksaanisyntetaasi-inhibiittoriaktiiviteettia.

Keksinnön mukaiset yhdisteet muodostavat happoadditiosuoloja happojen kanssa, etenkin farmaseuttisesti sopivia suoloja tavanomaisten happojen, esimerkiksi mineraalihappojen, esim. kloorivetyhapon, rikki- tai fosforihapon, tai orgaanisten happojen, esimerkiksi alifaattisten tai aromaattisten karboksyyli- tai sulfonihappojen, esim. muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, fumari-, hydroksimaleiini-, palorypäle-, fenyylietikka-, bentsoe-, 4-aminobentsoe-, antraniili-, 4-hydroksibentsoe-, salisyyli-, 4-aminosalisyyli-, pamoe-, glukoni-, nikotii-

ni-, metaanisulfony-, etaanisulfony-, halobentseenisulfony-, tolueenisulfony-, naftaleenisulfony-, sulfaniili- tai sykloheksyyliisulfamiinihapon kanssa. Suolat voidaan muodostaa myös aminohappojen, kuten arginiinin tai lysiinin kanssa.

Etusijalla ovat edellä mainitut farmaseuttisesti sopivat suolat. Eristyksessä tai puhdistuksessa voidaan käyttää myös muita suoloja kuin farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, esim. pikraatteja.

Esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia esimerkiksi estämällä aromataasi-aktiviteettiä naisäkkäissä, mukaanlukien ihmisissä. Esimerkiksi nämä yhdisteet estävät androgeenien metabolisen muuntumisen estrogeeneiksi. Siten kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia esim. käsiteltäessä gynekomastiaa, so. miespuolisen henkilön rinnankehitystä, estämällä steroidien aromatisoituminen tähän tilaan taipuvaisissa miespuolisissa henkilöissä. Lisäksi kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia esim. hoidettaessa estrogeenistä riippuvaisia sairauksia, mukaanlukien estrogeenistä riippuvaista rintasyöpää, etenkin naisilla vaihdevuosien jälkeen, koska ne estävät estrogeenisynteesin. Nämä vaikutukset voidaan osoittaa in vitro-määrittämissä tai in vivo-eläinkokeissa käyttämällä edullisesti naisäkkäitä, kuten marsuja, hiiriä, rottia, kissoja, koiria tai apinoita.

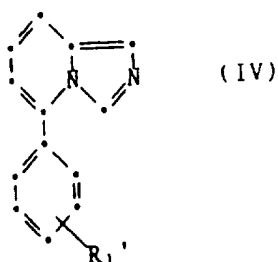
Aromataasi-aktiviteetin in vitro-esto voidaan osoittaa esim. käyttämällä julkaisussa J. Biol. Chem. 249, 5364 (1974) esitettyä menetelmää. Edelleen aromataasieston IC₅₀-arvot voidaan saada esim. entsyymikineettisistä in vitro-tutkimuksista, jotka koskevat 4-¹⁴C-androsteenidionin 4-¹⁴C-estroniksi tapahtuvan muuntumisen estoa ihmisen istukan mikrosomeissa. Keksinnön mukaisten yhdisteiden

IC₅₀-arvot ovat noin 10⁻⁶ - noin 10⁻⁹ moolia/l. Aromataasin in vivo-esto voidaan osoittaa esim. naaraspuolisten rottien munasarjojen estrogeenipitoisuuden laskulla, kun niille on ensin annettu ruiskeena kantavan tamman seerumigonadotropiinia ja kaksi päivää myöhemmin ihmisen sikiön suonikalvagonadotropiinia ja kun ne on käsitelty seuraavana päivänä p.o. tämän keksinnön mukaisella yhdisteellä ja tuntia myöhemmin androsteenidionilla. Keksinnön mukaisen yhdisteiden tehokas minimiannos on noin 0,01 - noin 10 mg/kg tai pienempi. Antituumoriaktiiviteetti, etenkin estrogeenistä riippuvaisten tuumorien kohdalla voidaan osoittaa in vivo esim. DMBA-indusoiduissa nisästuomoreissa naaraspuolisissa Sprague-Dawley-rotissa: keksinnön mukaiset yhdisteet saavat aikaan lähes täydellisen regression ja ehkäisevät uusien tuumorien ilmestymisen noin 1 - noin 20 mg/kg:n tai tätä pienempinä päivittäisinä annoksina.

Yllättävästi, samalla kun keksinnön mukaiset yhdisteet on todettu tehokkaiksi aromataasi-inhibiittoreiksi in vitro ja in vivo, niillä ei ole kolesterolisivuketjun lohkeamista estävää aktiiviteettia in vivo, koska ne eivät indusoi lisämunuaisen liikakasvua, kuten on todettu umpirauhasten tutkimuksella.

Farmakologisten ominaisuuksien johdosta aromataasi-inhibiittoreina keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää lääkeaineina, esimerkiksi farmaseuttisten koostumusten muodossa hormonaalisten sairauksien, kuten estrogeenistä riippuvaisten tuumorien, etenkin rintasyövän, anomalioiden, esim. gynekomastian hoitamiseksi lämmilverisissä eläimissä, mukaanlukien ihmisessä. Uudet yhdisteet ovat kuitenkin myös arvokkaita väituotteita muiden farmaseuttisesti aktiivisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä siten, että kaavan IV mukaisessa yhdisteessä



jossa kaavassa R_1' on ryhmä, joka voidaan muuttaa ryhmäksi R_1 , R_1' muutetaan ryhmäksi R_1 jollakin seuraavista muuntoreaktioista:

(1) kaavan IV mukainen yhdiste, jossa R_1 on karboksi tai funktionaalisesti muunnettu karboksi, saatetaan reagoimaan ammoniakin tai C_1 - C_4 -alkyyliamiinin kanssa kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 on karbamoyyli tai C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, tai

(2) kaavan IV mukainen yhdiste, jossa R_1' on C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, saatetaan reagoimaan dehydrausaineen kanssa, kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa syanoa,

ja/tai saatu suola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi,

ja/tai vapaa yhdiste muutetaan suolaksi.

Kaavan IV mukaisen yhdisteen muunto, jossa R_1' on C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, esimerkiksi t-butylikarbamoyyli, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi suoritetaan esim. vahvalla dehydrausaineella, kuten fosforipentoksidilla, fosforyylikloridilla, tionyylikloridilla, fosgeenilla tai oksalyylikloridilla.

Dehydraus voidaan suorittaa mieluummin sopivan emäksen läsnäollessa. Sopiva emäs on esimerkiksi tertiäärinen amiini, esimerkiksi tri-alempialkyyliamiini, esimerkiksi trimetyyliamiini, trietyyliamiini tai etyyli-di-isopropyliamiini, tai N,N-di-alempialkyylianiliini, esimerkiksi N,N-dimetylianiliini, tai syklinen tertiäärinen amiini,

esimerkiksi N-alempialkylöitu morfoliini, esimerkiksi N-metyylimorfoliini, tai se on esimerkiksi pyridiinityypin emäs, esimerkiksi pyridiini tai kinoliini.

Ellei toisin ole esitetty, kaavan IV mukaisen yhdisteen muunto kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi suoritetaan inertissä, mieluummin vedettömässä liuottimessa tai liuotinsoksessa, esimerkiksi karboksyylihapoamidissa, esimerkiksi formamidissa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa, halogenoidussa hiilivedyissä, esimerkiksi metyleenikloridissa, hiilitetrakloridissa tai klooribentseenissä, ketonissa, esimerkiksi asetonissa, syklisessä eetterissä, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, esterissä, esimerkiksi etyyliasetaatissa, tai nitriilissä, esimerkiksi asetoninitriilissä, tai niiden seoksissa, valinnaisesti alkoholien, esimerkiksi metanolin tai etanolin, tai veden läsnäollessa, valinnaisesti alennetussa tai korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi noin -40°C :n - noin $+100^{\circ}\text{C}$:n lämpötila-alueella, mieluummin huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä olevassa lämpötilassa ja valinnaisesti inertin kaasun atmosfäärissä, esimerkiksi typpi-atmosfäärissä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Siten ne voidaan muodostaa esim. esimerkeissä esitettyjen menetelmien avulla. Keksinnön mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat saadaan tavanomaisella tavalla, esimerkiksi käsittelemällä vapaa yhdiste hapolla tai sopivalla anioninvaihtoreagenssilla. Suolat voidaan muuntaa vapaiksi yhdisteiksi tavanomaisella tavalla, esimerkiksi käsittelemällä happoadditiosuola sopivalla emäksisellä aineella, esimerkiksi alkoholaatilla, esim. kalium-tert-butoksidilla. Johtuen vapaiden yhdisteiden ja suolojensa muodossa esiintyvien yhdisteiden välisestä suhteesta viitattaessa tässä yhteydessä yhdisteeseen, tarkoitetaan myös vastaavaa suolaa, edellyttäen, että tällainen on mahdollista tai tarkoituksenmukaista esiintyvissä olosuhteissa.

Riippuen lähtöaineiden ja menetelmien valinnasta uudet yhdisteet voivat olla jonkin mahdollisen isomeerin tai niiden seosten muodossa, esimerkiksi riippuen kiraalisten hiiliatomien esiintymisestä optisina isomeereinä, kuten antipodeina tai optisten isomeerien seoksina, kuten rasemaatteina tai diastereomeerien seoksena.

Saatavat diastereomeerien seokset voidaan erottaa aineosien fysikokemiallisten erojen perusteella, esimerkiksi kromatografian ja/tai jakokiteytyksen avulla.

Saatavat rasemaatit voidaan edelleen hajottaa optisiksi antipodeiksi tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi kromatografian avulla käyttämällä optisesti aktiivista kiinteää faasia, kiteyttämällä uudelleen optisesti aktiivisesta liuottimesta, mikro-organismien avulla tai saattamalla hapon välituote tai lopputuote reagoimaan optisesti aktiivisen emäksen kanssa, joka muodostaa suoloja raseemisen hapon kanssa, ja erottamalla saadut suolat tällä tavalla, esimerkiksi niiden erilaisten liukenevuuksien perusteella diastereoisodeereiksi, joista antipodit voidaan vapauttaa sopivien aineiden vaikutuksessa. Emäksiset raseemiset tuotteet voidaan samoin hajottaa antipodeiksi, esimerkiksi erottamalla sen diastereoisodeeriset suolat, esim. jakokiteyttämällä d- tai l-tartraatit.

Yllä mainitut reaktiot suoritetaan vakiomenetelmien mukaisesti, ilman laimentimia tai laimentimien, mieluummin sellaisten läsnäollessa, jotka ovat inerttejä reagenssien suhteen ja ovat niiden liuottimia, katalysaattoreiden, kondensointi- tai vastaavasti mainittujen muiden aineiden läsnäollessa ja/tai inerteissä atmosfääreissä, alhaisissa lämpötiloissa, huoneen lämpötilassa tai korotetuissa lämpötiloissa, esim. $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$:n - $+200\text{ }^{\circ}\text{C}$:n lämpötila-alueella, mieluummin käytettyjen liuottimien kiehumispisteessä ja atmosfäärin tai super-atmofäärin paineessa. Etusijalla

olevat liuottimet, katalysaattorit ja reaktio-olosuhteet on esitetty oheisissa havainnollistavissa esimerkeissä.

Yhdisteet, mukaanlukien niiden suolat voidaan saada myös niiden hydraattien muodossa tai ne voivat sisältää muita niiden kiteytykseen käytettyjä liuottimia.

Keksintöön kuuluvat edelleen esillä olevien menetelmien muunnelmät, joissa jossakin vaiheessa saatava välituote käytetään lähtöaineena ja suoritetaan jäljellä olevat vaiheet, tai menetelmä katkaistaan jossakin vaiheessa tai joissa lähtöaineet muodostetaan reaktio-olosuhteissa tai joissa reaktioaineosia käytetään niiden suolojen tai optisesti puhtaiden antipodien muodossa. Pääasiassa sellaisia lähtöaineita tulisi käyttää mainituissa reaktioissa, jotka johtavat yllä erittäin käyttökelpoisiksi mainittuihin yhdisteisiin. Keksinnön kohteena on myös uudet lähtöaineet ja menetelmät niiden valmistamiseksi.

Keksinnön kohteena ovat edelleen enteraaliseen tai parenteraaliseen käyttöön tarkoitetut farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät terapeuttisesti tehokkaan määrän keksinnön mukaista yhdistettä valinnaisesti yhdessä farmaseuttisesti sopivan kantoaineen tai kantoaineiden seoksen kanssa. Kantoaineina käytetään kiinteitä tai nestemäisiä epäorgaanisia tai orgaanisia aineita. Sopivat annosyksikkömuodot, etenkin peroraaliseen käyttöön tarkoitetut, esim. rakeet, tabletit tai kapselit sisältävät mieluummin noin 5 mg - 100 mg, etenkin noin 10 - 50 mg keksinnön mukaista yhdistettä tai tällaisen, suolanmuodostukseen sopivan yhdisteen farmaseuttisesti sopivaa suolaa yhdessä farmaseuttisesti sopivien kantoaineiden kanssa.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden päivittäiset annokset ovat noin 0,1 - 100 mg/kg, mieluummin 0,5 - noin 50 mg/kg nisäkkäille riippuen lajista ja myös henkilöille riippuen iästä,

yksilöllisestä tilasta ja antotavasta. Parenteraaliseen käyttöön, esim. intramuskulaarisena tai subkutaanisena injektiona, tai intravenöösinä infuusiona annokset ovat täällä alueella yleensä alhaisempia kuin enteraalisessa, so. oraalisessa tai rektaalisesa käytössä. Keksinnön mukaiset yhdisteet annetaan oraalisesti tai rektaalisesti, mieluummin annosyksikkömuodoissa, kuten tabletteina, rakeina, kapseleina tai suppositorioina, ja parenteraalisesti etenkin injektoitavien liuosten, emulsioiden tai suspensioiden tai infuusioliuosten muodossa.

Sopivia kantoaineita ovat etenkin täyteaineet, kuten sokerit, esim. laktoosi, sakkaroosi, mannitoli tai sorbitoli, selluloosavalmisteet ja/tai kalsiumfosfaatit, esim. trikalسيومfosfaatti tai kalsiumbifosfaatti, ja samoin sideaineet, kuten tärkkelystahnat, jolloin käytetään esim. maissi-, vehnä-, riisi- tai perunatärkkelystä, gelatiini, tragantti, metyyliiselluloosa ja/tai haluttaessa hajotusaineet, kuten yllä mainitut tärkkelysliisterit, edelleen karboksimeyyli-tärkkelys, silloitettu polyvinyylipyrrolidoni, agar, algiinihappo tai sen suola, kuten natriumalginaatti. Apuaineita ovat ensisijassa voitelu- ja juoksevuudensäätöaineet, esim. piihappo, talkki, steariinihappo tai sen suolat, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatti, ja/tai polyeteeniglykoli. Raeytimet varustetaan sopivilla, mahdollisesti mahanestettä kestävillä päällysteillä, jolloin käytetään mm. konsentroituja sokeriliuoksia, jotka sisältävät mahdollisesti arabikumia, talkkia, polyvinyylipyrrolidonia, polyeteeniglykolia ja/tai titaanidioksidia, tai sopivissa orgaanisissa liuottimissa tai liuotinseoksissa olevia lakkaliuoksia, tai mahanestettä kestävien päällysteiden valmistamiseksi sopivien selluloosavalmisteiden, kuten asetyyliiselluloosaftalaatin tai hydroksipropyylimetyyliiselluloosaftalaatin liuoksia. Tabletteihin tai raepäällysteisiin voi olla lisätty väriaineita tai pigmenttejä, esim. erilaisten vaikuttavan aineen annosten tunnistamiseksi tai merkitsemiseksi.

Muita oraalisesti käytettäviä farmaseuttisia valmisteita ovat gelatiinista valmistetut kuivatäyttökapselit sekä pehmeät suljetut kapselit, jotka on valmistettu gelatiinista ja pehmentimestä, kuten glyserolista tai sorbitolista. Kuivatäyttökapselit voivat sisältää vaikuttavan aineen granulaatin muodossa, esim. sekoitettuna täyteaineiden, kuten laktoosin, sideaineiden, kuten tärkkelysten ja/tai liukuaineiden, kuten talkin tai magnesiumstearaatin, ja mahdollisesti stabilisaattoreiden kanssa. Pehmeissä kapsleissa vaikuttava aine on mieluummin liuotettu tai suspendoitu sopiviin nesteisiin, kuten rasvaisiin öljyihin, parafiiniöljyyn tai nestemäisiin polyeteeniglykoleihin, jolloin voi olla samoin lisätty stabilisaattoreita.

Rektaalisesti käytettävänä farmaseuttisia valmisteita ovat esim. suppositoriot, jotka koostuvat vaikuttavan aineen ja suppositorioperusmassan yhdistelmästä. Esimerkkeinä suppositorioperusmassoista ovat luonnolliset tai synteettiset triglyseridit, parafiini, polyeteeniglykolit ja korkeammat alkanolit. Edelleen voidaan käyttää myös gelatiinista koostuvia rektaalikapseleita, jotka sisältävät vaikuttavan aineen ja perusmassan yhdistelmän. Sopivia perusmassa-aineita ovat esim. nestemäiset triglyseridit, polyeteeniglykolit ja parafiinit.

Etenkin parenteraaliseen käyttöön sopivia annosmuotoja ovat aktiivisen aineosan suspensiot, kuten vastaavat öljyiset injektio-liuokset tai suspensiot, jolloin käytetään sopivia lipofiilisiä liuottimia tai apuaineita, kuten rasvaisia öljyjä, esim. seesamiöljyä, tai synteettisiä rasvahappoestereitä, esim. etyylioleaattia tai triglyseridejä, tai vesipitoiset injektiosuspensiot tai -liuokset, jotka sisältävät viskositeettiä parantavia aineita, esim. natriumkarboksimeetyyliselluloosaa, sorbitolia ja/tai dekstraania ja mahdollisesti stabilisaattoreita.

Esillä olevan keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisen sekoitus-, granulointi-, valmistus-, liuotus- tai lyofilisointimenetelmien avulla. Esimerkiksi oraaliseen käyttöön tarkoitettuja farmaseuttisia valmisteita voidaan saada siten, että aktiivinen aineosa yhdistetään kiinteiden kantoaineiden kanssa, saatu seos granuloidaan mahdollisesti ja granulaattien seos käsitellään tableteiksi tai rae- ytimiksi haluttaessa tai tarvittaessa sopivien apuaineiden lisäyksen jälkeen.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä eikä niiden tarkoituksena ole rajoittaa sitä. Lämpötilat on esitetty Celsius-asteina ja kaikki esitetyt osat ovat paino- osia. Mikäli toisin ei ole esitetty, kaikki haihdutukset on suoritettu alennetussa paineessa, mieluummin noin 20 - 130 mbaarissa.

Esimerkki 1: 5-(p-syanofenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiini

Liuos, jossa on 0,1 g 5-(p-tert-butyyliminokarbonyylifenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiiniä 3 ml:ssa tolueenia, käsitellään 40 µl:lla fosforioksikloridia 90 °:ssa 5 tunnin ajan. Liuotin haihdutetaan ja jäännös liuotetaan uudelleen 30 ml:aan kloroformia 0 °:ssa. Lisätään jääkylmää ammoniumhydroksidiliuosta ja orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä etyyliasetaatilla, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 117-118 °.

Esimerkki 2: 5-(p-tert-butyyliminokarbonyylifenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiini

Suspensioon, jossa on 0,4 g 5-(p-karboksifenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiiniä 40 ml:ssa metyleenikloridia typpi- atmos- fäärissä huoneen lämpötilassa, lisätään 30 µl N,N-dimetyy-

liformamidia ja tämän jälkeen 0,16 ml oksalyylidikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan, kunnes kaasun kehittyminen on päättynyt ja lisätään tipoittain 0,46 ml tert-butyylimiinia. Sekoittaminen lopetetaan 90 minuutin kuluttua ja lisätään 10 ml kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 128-131 °.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

5-(p-etoksikarbonyylifenyyli)imidatso[1,5-a]-pyridiini

Liuosta, jossa on 9,8 g 2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)-6-formyyliaminometyylipyridiiniä ja 11,15 g fosforioksikloridia 26 ml:ssa tolueenia, kuumennetaan 90 °:ssa 15 tunnin ajan. Liuotin haihdutetaan ja jäännös otetaan 50 ml:aan metyleenikloridia, jäähdytetään 0 °:seen ja tehdään emäkseksi jääkylmän, kyllästetyn ammoniumhydroksidiliuoksen ylimäärällä. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ja haihdutetaan. Jäljelle jäävä liuos lasketaan piihappogee-
lin (100 g) läpi käyttämällä eluenttina etyyliasetaattia, jolloin uudelleenkiteytyksen jälkeen saadaan otsikkoyhdiste, sp. 118-119 °.

Lähtöaineen valmistus:

6-syano-2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)pyridiini

8,9 ml 40 %:sta peretikkahappoa lisätään tipoittain 14,08 g:aan 2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)pyridiiniä reaktiolämpötilan pitämiseksi 80-85°:ssa. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta kuumennetaan 90 °:ssa 3 tunnin ajan ja sen annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan. Ylimääräinen peretikkahappo hajotetaan vesipitoisella natriumsulfiittiliuoksella. Liuotin haihdutetaan ja jäännös otetaan metyleenikloridiin ja

suodatetaan uudelleen Celite®:n kautta. Haihdutus tuottaa 2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)pyridiini-N-oksidin, joka käsitellään 8,66 g:lla dimetyylisulfaattia 62 ml:ssa tolueenia 90 °:ssa 3 tunnin ajan. Liuotin haihdutetaan ja jäännös liuotetaan uudelleen jääkylmään seokseen, jossa on 8 ml vettä ja 9,3 ml 1N natriumhydroksidia. Lisätään hitaasti liuos, jossa on 13,64 g kaliumsyanidia 10 ml:ssa vettä, ja reaktioseosta pidetään 0 °:ssa 24 tunnin ajan. Uutetaan metyleenikloridilla, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan liuotin, jolloin saadaan otsikkoyhdiste a); IR (CH_2Cl_2) 2200 cm^{-1} .

6-aminometyyli-2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)pyridiini

16,23 g 6-syano-2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)pyridiiniä hydrataan atmosfäärissä paineessa 254 ml:ssa metanolia 12,9 ml:lla konsentroitua kloorivetyhappoa ja 2,63 g:lla 10 %:ista palladium-hiiltä, kunnes on kulutettu 2 mooliekvivalenttia vetyä. Natriummetoksidia (6,9 g) lisätään ja katalysaattori suodatetaan pois. Liuotin haihdutetaan. Jäännös liuotetaan uudelleen 20 ml:aan metyleenikloridia ja suolat poistetaan suodattamalla. Liuottimen haihdutus tuottaa kiintoaineen, joka kiteytetään uudelleen kloroformista, jolloin saadaan otsikkoyhdiste b), sp. 141-143 °.

2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)-6-formyyliaminometyylipyridiini

Liuosta, jossa on 0,76 g 6-aminometyyli-2-(p-etoksikarbonyylifenyyli)pyridiiniä 10 ml:ssa muurahaishappoa, kuumentaan 90 °:ssa 15 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytetään 0 °:seen, tehdään emäksiseksi ylimääräisellä kyllästetyllä ammoniumhydroksidiliuoksella ja uutetaan kloroformilla. Orgaaniset utteet kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste c), joka kiteytetään uudelleen tolueenista, sp. 119,5-120,5 °.

5-(p-karboksifenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiini

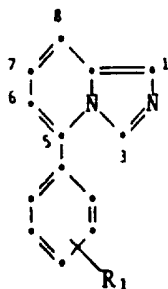
Liuosta, jossa on 1,18 g 5-(p-etoksikarbonyylifenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiiniä 10 ml:ssa etanolia ja 14 ml 1N natriumhydroksidiliuosta, kuumennetaan palautusjäähdyttään 3 tunnin ajan, jäähdytetään ja haihdutetaan. Jäännös jaetaan veden ja etyyliasetaatin välillä. Vesipitoinen faasi erotetaan ja säädetään pH-arvoon 5. Kiintoaine suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 308-310 ° (haj.).

Esimerkki 3: 5-(p-karbamoyylifenyyli)imidatso[1,5-a]-pyridiini

Liuosta, jossa on 0,18 g 5-(p-karboksifenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiini-hydrokloridia 5 ml:ssa tionyylikloridia kuumennetaan palautusjäähdyttään 30 minuutin ajan ja haihdutetaan kuiviin. Muodostuva öljy liuotetaan uudelleen 10 ml:aan metyleenikloridia ja ammoniakin annetaan kuplia liuokseen 0 °:ssa tunnin ajan. Liuos pestään vedellä ja kuivataan natriumsulfaatin päällä. Haihduttaminen tuottaa otsikkoyhdisteen, sp. 228-230 ° (haj.).

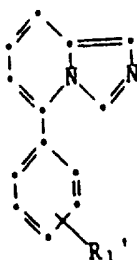
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten 5-fenyyli-imidatso[1,5-a]pyridiinien valmistamiseksi, joilla on kaava I



(I),

jossa kaavassa R_1 tarkoittaa syanoa, karbamoyyliä tai C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyliä, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan IV mukaisessa yhdisteessä



(IV)

jossa kaavassa R_1' on ryhmä, joka voidaan muuttaa ryhmäksi R_1 , R_1' muutetaan ryhmäksi R_1 jollakin seuraavista muuntoreaktioista:

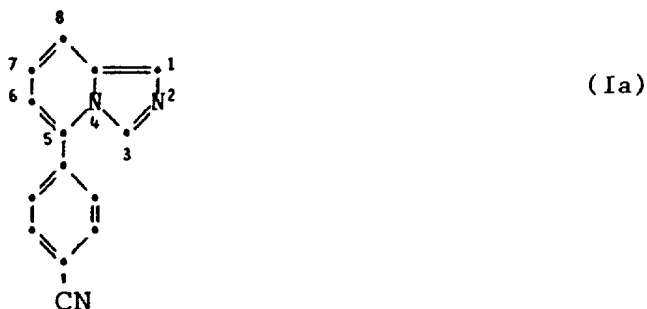
(1) kaavan IV mukainen yhdiste, jossa R_1 on karboksi tai funktionaalisesti muunnettu karboksi, saatetaan reagoimaan ammoniakin tai C_1 - C_4 -alkyyliamiinin kanssa kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 on karbamoyyli tai C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, tai

(2) kaavan IV mukainen yhdiste, jossa R_1' on C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, saatetaan reagoimaan dehydrausaineen kanssa, kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa syanoa,

ja/tai saatu suola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai toi-

seksi suolaksi,
ja/tai vapaa yhdiste muutetaan suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 5-(p-syanofenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiinin valmistamiseksi, jolla on kaava



t u n n e t t u siitä, että kaavan IVa mukaisessa yhdisteessä



jossa kaavassa R_1' tarkoittaa ryhmää tai tähdettä, joka voidaan muuttaa syanoryhmäksi, muutetaan R_1' syanoksi seuraavalla muuntoreaktiolla:

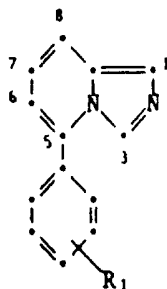
kaavan IVa mukainen yhdiste, jossa R_1' on C_1 - C_4 -alkyyli-karbamoyyli, saatetaan reagoimaan fosforioksidikloridin kanssa,

ja/tai saatu suola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi,

ja/tai vapaa yhdiste, jossa on suolanmuodostava ryhmä, muutetaan suolaksi.

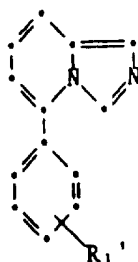
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva 5-fenyl-imidazo[1,5-a]pyridiner med formeln I



(I),

i vilken formel R_1 betecknar cyano, karbamoyl eller C_1 - C_4 -alkylkarmoyl, eller farmaceutiskt acceptabla salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att i en förening med formeln IV



(IV)

i vilken R_1' är en grupp som kan omvandlas i en grupp R_1 , R_1' överförs till gruppen R_1 med någon av de följande omvandlingsreaktionerna:

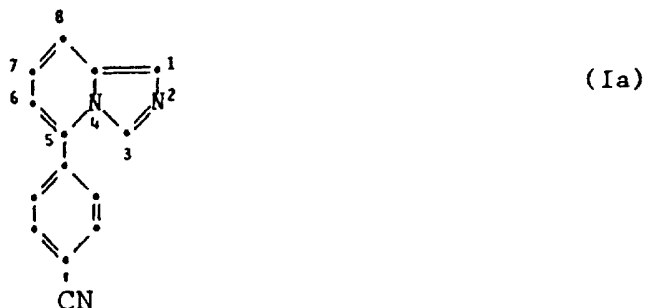
(1) en förening med formeln IV, i vilken R_1' är karboxi eller funktionellt omvandlad karboxi, omsättes med ammoniak eller en C_1 - C_4 -alkylamin, för framställning av en förening med formeln I, i vilken R_1 är karbamoyl eller C_1 - C_4 -alkylkarmoyl, eller

(2) en förening med formeln IV, i vilken R_1' är C_1 - C_4 -alkylkarmoyl, omsättes med ett dehydreringsmedel, för framställning av en förening med formeln I, i vilken R_1 betecknar cyano,

och/eller ett erhållet salt överförs till den fria föreningen eller ett annat salt,

och/eller en fri förening överförs i ett salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 5-(p-cyanofenyl)imidazo[1,5-a]pyridin med formeln



k ä n n e t e c k n a t därav, att i en förening med formeln IVa



i vilken formeln R_1' betecknar en grupp eller en rest som kan omvandlas i en cyanogrupp, R_1' omvandlas i cyano med följande omvandlingsreaktion:

en förening med formeln IVa, i vilken R_1' är C_1 - C_4 -alkylkarbamoyl, omsättes med fosforoxiklorid, och/eller ett erhållet salt överförs till den fria föreningen eller ett annat salt, och/eller en fri förening, som innehåller en saltbildande grupp, överförs till ett salt.