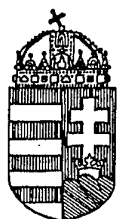


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 828 B

(21) A bejelentés száma: 4838/88

(22) A bejelentés napja: 1988. 07. 14.

(30) Elsőbbségi adatok:

02709/87 1987. 07. 16. CH

00390/88 1988. 02. 04. CH

(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 88/00638

(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 89/00570

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 471/04

C 07 D 487/04

(40) A közzététel napja: 1990. 06. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 02. 28. SZKV 92/02

(72) Feltalálók:

dr. Senn-Bilfinger, Jörg, Konstanz (DE)

dr. Grundler, Gerhard, Konstanz (DE)

dr. Schaefer, Hartmann, Konstanz (DE)

dr. Klemm, Kurt, Allensbach (DE)

dr. Rainer, Georg, Konstanz (DE)

dr. Schudt, Christian, Konstanz (DE)

dr. Simon, Wolfgang-Alexander, Konstanz (DE)

dr. Riedel, Richard, Konstanz (DE)

dr. Postius, Stefan, Konstanz (DE)

(73) Szabadalmas:

Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik
GmbH., Konstanz (DE)

(54) **Eljárás új diazol-származékok és az e vegyületeket tartalmazó
gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

Az (I) általános képletű új vegyületek (mely képletben

R¹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

R² jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-,

formil-, hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-, ciano-(1-4

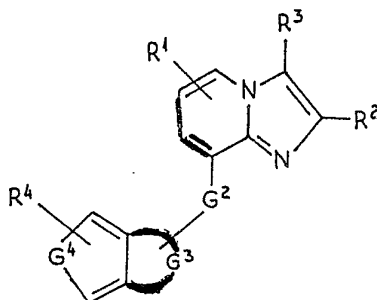
szénatomos alkil)-, nitrozo- vagy aminocsoport;

R⁴ jelentése hidrogén- vagy halogénatom,

G² jelentése -O- vagy -NH-;

G³ jelentése 2-hidroxi-trimetilén-[-CH₂-
CH(OH)-CH₂-], 2-hidroxi-tetrametilén-[-CH₂-
CH(OH)-CH₂-CH₂-] vagy 2-hidroxi-pentametilén-
csoport [-CH₂CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-] és

G⁴ jelentése vinilén-csoport (-CH=CH-) és
sók értékes farmakológiai tulajdonságokkal
rendelkeznek és különösen melegvérűeken a gyomor-
bél-rendszerre védő hatást fejtenek ki.



(I)

A találmány tárgya új diazol-származékok és az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A 0 033 094, 0 068 378, 0 165 545 és 0 204 285 sz. közrebocsátott európai szabadalmi bejelentésekben antiszekrétációs és citoprotektív hatásuk révén fekélybetegségek kezelésére felhasználható imidazopiridin- illetve imidazokinolin-származékok kerültek ismertetésre.

Azt találtuk, hogy a találmányunk szerinti eljárással előállítható új imidazol-származékok értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek és a fenti irodalmi helyeken leírt ismert vegyületek hatását meglepő módon felülmúlják illetve hatásukban különböznek.

Találmányunk tárgya eljárás (I) általános képletű imidazol-származékok és sóik előállítására, mely kép-
letben

R¹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

R² jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, formil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-, ciano-(1-4 szénatomos alkil)-, nitrozo- vagy aminocsoport;

R⁴ jelentése hidrogén- vagy halogénatom,

G² jelentése -O- vagy -NH-;

G³ jelentése 2-hidroxil-trimetilén-[-CH₂-CH(OH)-CH₂-], 2-hidroxil-tetrametilén-[-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-] vagy 2-hidroxil-pentametilén-csoport [-CH₂CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-] és

G⁴ jelentése vinilencsoport (-CH=CH-).

A leírásban használt „halogénatom” kifejezésen brómatom és — előnyösen — klór- és fluoratom értendő.

Az „1-4 szénatomos alkilcsoport” kifejezés egyenes- vagy elágazóláncú, 1-4 szénatomos csoportokra vonatkozik (pl. butil-, izobutil-, szekunder butil-, tercier butil-, propil-, izopropil-, etilcsoport és — előnyösen metilcsoport).

A „hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport” kifejezésen a fentiekben meghatározott 1-4 szénatomos alkilcsoportok értendők, amelyekhez hidroxilcsoport kapcsolódik (előnyösen pl. hidroxil-metil-csoport stb.).

A „ciano-(1-4 szénatomos alkil)-csoport” kifejezésen a fentiekben meghatározott 1-4 szénatomos alkilcsoportok értendők, amelyekhez cianocsoport kapcsolódik (előnyösen ciano-metil-csoport).

Az (I) általános képletű vegyületek sói előnyösen savaddíciós sók lehetnek. A sóképzéshez bármely sav felhasználható, előnyösen azonban a galenikában használatos gyógyászati alkalmas szerves és szervetlen savak alkalmazhatók. Az ipari méretekben kedvezően előállítható gyógyászati alkalmas sókat a szakember által ismert módon gyógyászati alkalmas sókká alakítjuk. A savaddíciós sók vízdoldható és vízdoldhatatlan savaddíciós sók lehetnek, pl. hidrokloridok, hidrobromidok, hidrojodidok, foszfátok, nitrátok, szulfátok, acetátok, citrátok, glükonátok, benzoátok, hibenzátok, fendizoátok, butirátok, szulfosalicilátok, maleátok, laurátok, malátok, fumarátok, szukcinátok, oxalátok, tartarátok, amzonátok, embo-

nátok, metembonátok, sztearátok, tozilátok, 2-hidroxil-3-naftoátok, 3-hidroxil-2-naftoátok vagy mezilátok.

Az (I) általános képletű vegyületek sói továbbá kvaterner ammóniumsók lehetnek, amelyek az (I) általános képletű vegyület és megfelelő alkilezőszer reakciójával állíthatók elő. Alkilezőszerként pl. 1-4 szénatomos alkil-halogenidek (pl. metil-jodid), benzil-halogenidek (pl. benzil-bromid) vagy alil-halogenidek (pl. alil-bromid) alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek sóiként továbbá az alkoholátokat említjük meg, amelyek az (I) általános képletű vegyület és megfelelő deprotonálószer (pl. erős bázisok) reakciójával állíthatók elő. Deprotonálószerként pl. szerves fémvegyületeket (pl. butil-lítiumot) vagy alkálifém-hidrideket (pl. nátrium-hidridet) alkalmazhatunk.

Találmányunk előnyös megvalósítási módja szerint olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyekben G² csoport a G³ alkilencsoportnak hidroxilcsoporttal helyettesített szénatommal közvetlenül szomszédos egyik szénatomjához kapcsolódik. Az (I) általános képletű vegyületekben levő G³ csoport legalább két aszimmetriás szénatomot tartalmaz. Találmányunk az (I) általános képletű vegyületek valamennyi lehetséges konfiguráció-kombinációjának megfelelő formája előállítására kiterjed, azaz — két aszimmetria-centrum esetében — az R,R-, R,S-, S,R- és S,S-kombináció előállítására. Eljárásunk előnyös kiviteli módja szerint optikailag tiszta (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben

R¹ jelentése hidrogén-, klór- vagy fluoratom;

R² jelentése metil- vagy etilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom, metil-, formil-, hidroxil-metil-, ciano-metil- vagy aminocsoport,

R⁴ jelentése hidrogénatom, klóratom vagy fluoratom,

G¹ jelentése -O- vagy -NH-;

G³ jelentése 2-hidroxil-trimetilén-[-CH₂-CH(OH)-CH₂-], 2-hidroxil-tetrametilén-[-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-] vagy 2-hidroxil-pentametilén-csoport [-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-] és

G⁴ jelentése vinilencsoport (-CH=CH-) és sóik.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik az (I^x) általános képletű vegyületek, mely képletben

R¹ jelentése hidrogén-, klór- vagy fluoratom;

R² jelentése metil- vagy etilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom, metil-, formil-, hidroxil-metil-, ciano-metil- vagy aminocsoport,

R⁴ jelentése hidrogénatom, klóratom vagy fluoratom,

G¹ jelentése -O- vagy -NH- és

G⁶ jelentése -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂- vagy -CH₂-CH₂-CH₂- és sóik.

Az (I^x) általános képletű vegyületek előnyös képviselői azok a származékok, amelyekben

R¹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom,

R^2 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,
 R^3 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, formil-, hidroxi-metil-, ciano-metil- vagy aminocsoport,

R^4 jelentése hidrogén- vagy halogénatom,

G^2 jelentése -O- vagy -NH- és

G^6 jelentése $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ vagy $-CH_2-CH_2-CH_2-$ és sóik.

Előnyösek azok az (I^x) általános képletű vegyületek, amelyekben

R^1 jelentése hidrogénatom,

R^2 jelentése metilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom, metil-, hidroxi-metil-, ciano-metil- vagy aminocsoport,

R^4 jelentése hidrogén- vagy fluoratom,

G^2 jelentése -O- vagy -NH- és

G^6 jelentése $-CH_2-$ vagy $-CH_2-CH_2-$ és sóik.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös alcsoportját képezik az (Ia) és (Ib) általános képletű származékok (mely képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és G^2 jelentése a korábbiakban megadott).

A dihidroindenil- illetve tetrahidronaftil-gyűrű 1'- és 2'-helyzetének abszolút konfigurációját figyelembe véve az alábbi általános képleteknek megfelelő optikailag tiszta konfigurációs izomerek különösen előnyösnek bizonyultak: (Ia') cisz; (Ib') cisz; (Ia'') cisz; (Ib'') cisz; (Ia''') transz; (Ib''') transz; (Ia'''' transz; (Ib'''' transz. A fenti képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és G^2 jelentése a korábbiakban megadott.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

8-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-oxi)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-oxi)-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-oxi)-2-(ciano-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amino)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amino)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amino)-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amino)-3-(ciano-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-oxi)-2-amino-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-3-amino-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-etil-3-(hidroxi-metil)-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-3-(ciano-

-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-amino)-3-amino-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-amino)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-amino)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-amino)-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-amino)-3-(ciano-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(6-fluor-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-oxi)-3-amino-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(6-fluor-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(6-fluor-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-oxi)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(6-fluor-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-oxi)-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(6-fluor-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-oxi)-3-(ciano-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(6-fluor-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amino)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(6-fluor-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amino)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(6-fluor-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amino)-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(6-fluor-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amino)-3-(ciano-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(5-fluor-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(5-fluor-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-3-amino-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(5-fluor-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(5-fluor-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(5-fluor-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-etil-3-(hidroxi-metil)-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(5-fluor-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-3-(ciano-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(5-fluor-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-amino)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(5-fluor-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-amino)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(5-fluor-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-amino)-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(5-fluor-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-amino)-3-(ciano-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(5-klór-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-3-amino-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

3-amino-8-(4-fluor-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

3-amino-8-(6-fluor-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

3-amino-8-(4-klór-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

3-amino-8-(6-klór-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

3-amino-8-(6-klór-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

il-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

3-amino-8-(7-klór-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

3-amino-8-(5-klór-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(4-fluor-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(6-fluor-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(4-klór-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(6-klór-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin;

8-(7-klór-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

és a fenti vegyületek sói.

Előnyösek a fenti vegyületek (1R,2R), (1R,2S), (1S,2R) és (1S,2S) optikailag tiszta formái és ezek sói.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű imidazo-piridint vagy sóját valamely (III) általános képletű biciklikus vegyülettel vagy sójával reagáltatunk /mely képletekben G^2 helyén -O- oxigénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, X jelentése hidroxilcsoport, Z jelentése halogénatom és $G^5 = G^3$ vagy X jelentése hidroxilcsoport és G^5 és Z együtt 1,2-epoxi-trimetilén-, 1,2- vagy 2,3-epoxi-tetrametilén- vagy 1,2- vagy 2,3-epoxi-pentametilén-csoportot képeznek; illetve G^2 helyén -NH- iminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén X jelentése aminocsoport, Z jelentése halogénatom és $G^5 = G^3$ vagy X jelentése aminocsoport és G^5 és Z együtt 1,2-epoxi-trimetilén-, 1,2- vagy 2,3-epoxi-tetrametilén vagy 1,2- vagy 2,3-epoxi-pentametilén-csoportot képeznek és R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és G^4 jelentése a fent megadott/

majd kívánt esetben egy ily módon kapott (I) általános képletű vegyületet egy vagy több alábbi átalakításnak vetünk alá:

(i) egy R^3 helyén formilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet a megfelelő, R^3 helyén hidroxil-metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyülettel redukálunk;

(ii) egy R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet nitrozálással a megfelelő, R^3 helyén nitrozócsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyülettel alakítunk;

(iii) egy R^3 helyén nitrozócsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet a megfelelő, R^3 helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyülettel redukálunk; és/vagy

(iv) egy (I) általános képletű vegyületet sóvá alakítunk vagy sójából felszabadítunk.

A (II) általános képletű imidazo-piridinek és (III) általános képletű biciklikus vegyületek reagáltatásának módja a (reakcióképes) G^5 , X és Z csoportok szerkezetétől függ; utóbbi szimbólumok szerkezetét a kívánt G^2 csoport határozza meg. A reakcióképes csoportok

előnyös képviselőiként — G^2 jelentésétől függetlenül — az alábbi csoportokat soroljuk fel:

$G^2 = -O-$; X= hidroxilcsoport; Z= halogénatom, $G^5 = G^3$, vagy X= hidroxilcsoport; G^5 és Z együtt 1,2-epoxi-trimetilén-, 1,2- vagy 2,3-epoxi-tetrametilén- vagy 1,2- vagy 2,3-epoxi-pentametilén-csoportot képeznek.

$G^2 = -NH-$; X= aminocsoport; Z= halogénatom $G^5 = G^3$, vagy X= aminocsoport, G^5 és Z együtt 1,2-epoxi-trimetilén-, 1,2- vagy 2,3-epoxi-tetrametilén- vagy 1,2- vagy 2,3-epoxi-pentametilén-csoportot képeznek.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját inert oldószerben végezzük el. A hidrogén-halogénid lehasadása mellett lejátszódó kondenzációt bázis (pl. valamely hidrid mint pl. nátrium-hidrid) hozzáadásával illetve előzetes deprotonálással segítjük elő. Amennyiben (III) általános képletű biciklikus vegyületeként halogén-alkoholok helyett epoxidokat alkalmazunk, a (II) általános képletű imidazo-piridinekkel való reakciót alumínium-oxid jelenlétében vagy — előnyösen — poláros protontartalmú közegben, bázis jelenlétében hajtjuk végre. Protontartalmú közegként víz és alkoholok (előnyösen metanol) önmagukban vagy ezeket tartalmazó elegyek jöhetnek tekintetbe. Bázisként alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok vagy — előnyösen — alkálifém-karbonátok — vagy tercier szerves aminok alkalmazhatók. A bázist főlegben vagy az ekvimolárisnál kisebb mennyiségben — előnyösen 0,1–2 mól — alkalmazhatjuk. A reakciót előnyösen poláros közegben, 0–100 °C-os hőmérsékleten — célszerűen 20–60 °C-on — hajtjuk végre.

Az epoxidokat elő-termékeikből (pl. halogén-alkoholokból) in situ is előállíthatjuk és „egyedényes eljárással” a (II) általános képletű vegyületekkel való reagáltatással kombinálhatjuk; ez esetben legalább egy további mól bázist alkalmazunk. Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen X helyén hidroxil- vagy aminocsoportot tartalmazó (II) általános képletű imidazo-piridinek és (III) általános képletű 1,2-epoxidok reakciójával állíthatjuk elő; ez esetben csaknem kizárólag transz-addíciós termékeket nyerünk.

Az R^3 helyén formilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a szakember által ismert módszerekkel — pl. nátrium-bór-hidrides redukcióval — alakíthatjuk a megfelelő hidroxil-metil-származékokká.

Az R^3 helyén nitrozócsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket szintén önmagukban ismert módszerekkel — pl. cinkporral savas közegben — alakíthatjuk a megfelelő amino-származékokká.

Az egyes reakciólépéseknél alkalmazandó reakciókörülmények megválasztása a szakember kötelező tudásához tartozik.

Az (I) általános képletű vegyületek izolálását és tisztítását önmagukban ismert módszerekkel végezhjük el. Így pl. az oldószert vákuumban ledesztillálhatjuk és a maradékot megfelelő oldószerből átkristályosíthatjuk vagy más szokásos tisztítási módszereket (pl. megfelelő hordozón végzett oszlopkromatográfi-

lás) alkalmazhatunk.

A savaddíciós sókat oly módon állíthatjuk elő, hogy a szabad bázist megfelelő oldószerben (pl. klórozott szénhidrogénben, mint pl. metilén-kloridban vagy kloroformban; vagy kis szénatomszámú alifás alkoholban, pl. etanolban vagy izopropanolban) oldjuk; az oldószer a kívánt savat tartalmazza vagy a savat a bázis oldatához adjuk.

A sókat szűrővel, kicsapással, a sőt nem-oldó oldószer hozzáadásával végzett lecsapással nyerjük ki. A kapott sókból a bázist meglúgosítással (pl. vizes ammónium-hidroxiddal) szabadíthatjuk fel. A szabad bázisokat kívánt esetben savaddíciós sókká alakíthatjuk és így módon a gyógyászati szempontból nem-alkalmas sókat gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sókká alakíthatjuk.

A kvaterner ammóniumsókat analóg módon állíthatjuk elő úgy, hogy a szabad bázist a kívánt alkilezőszert tartalmazó megfelelő oldószerben (pl. klórozott szénhidrogénben, mint pl. metilén-kloridban vagy kloroformban) oldjuk. A kvaterner sókat szűrővel, kicsapással vagy a sőt nem-oldó oldószer hozzáadásával történő lecsapással nyerhetjük ki.

Az alkoholátokat pl. az (I) általános képletű vegyület és alkálifém vagy alkálifém-hidrid reakciójával állíthatjuk elő.

Az enantiomer tisztaságú (I) általános képletű vegyületeket pl. enantiomer tisztaságú (III) általános képletű biciklikus vegyületek és (II) általános képletű imidazo-piridinek reakciójával állíthatjuk elő. A transz-konfigurációjú (I) általános képletű enantiomer tisztaságú vegyületeket [pl. az (Ia'''), (Ia'''), (Ib''') és (Ib''') általános képletű vegyületeket] a megfelelő enantiomer tisztaságú (III) általános képletű epoxidok és transz-addíciós termékként állítjuk előnyösen elő. A cisz-konfigurációjú enantiomer-tisztaságú (I) általános képletű vegyületeket [pl. az (Ia''), (Ia''), (Ib'') és (Ib'') általános képletű vegyületeket] pl. a transz-konfigurációjú vegyületek epimerizálásával állíthatjuk elő. Az epimerizálást pl. — a megfelelő mezilátokból kiindulva — kálium-acetáttal valamely kroton-éter jelenlétében történő reagáltatással, majd ezt követő elszappanosítással végezhetjük el.

A (II) általános képletű kiindulási anyagok az irodalomból ismertek vagy ismert eljárásokkal analóg módon állíthatók elő [lásd pl. kaminski J. J. és társai: J. Med. Chem. 28, 876 (1985); vagy 33 094 és 68 378 számon közzétett európai szabadalmi bejelentés]. A (III) általános képletű vegyületek ugyancsak az irodalomból ismertek vagy ismert eljárásokkal analóg módon állíthatók elő [lásd pl. Posner G. H. és társai: J. Amer. Chem. Soc. 99, 8214 (1977); Akhtar M. N. és társai: J. Chem. Soc. Perk. Trans. I (1979), 2437; Boyd D. R. és társai: J. Chem. Soc. Perk. Trans. I (1982), 2767 illetve Bull. Soc. Chim. (France) 11, 3092–3095 (1973)].

A találmányunk szerinti eljárás előnyös kiviteli módja szerint olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyekben R¹, R², R³, R⁴, G², G³, G⁴ és G⁶ jelentése az al- és mellékigénypontokban meg-

adott.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk. A példákban felsorolt (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására találmányunk előnyös megvalósítási módját képezi. A példákban az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk: Op.: = olvadáspont; h = óra; min = perc; éter = dietil-éter.

I. Végtermékek előállítása

1. példa

8-[2-(transz)-Hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-amino]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

1 millimól 8-amino-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin vízmentes dietil-éterrel képzett szuszpenziójához 7,5 g alumínium-oxidot (Woelm 200) adunk. Harmincperces keverés után 1 millimól 1,2-idén-oxidot adunk hozzá szobahőmérsékleten. A heterogén elegyet szobahőmérsékleten 2–48 órán át keverjük, majd szűrjük és a szűrletből az oldószert eltávolítjuk. A szűrőleplenyt háromszor 50 ml metanolal elkeverjük, alumínium-oxidon átszűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. Az eredeti szűrletet a metanolos kikeverésnél nyert szűrlettel egyesítjük, az egyesített szűrleteket szárazra pároljuk, majd kovasavgélen tisztítjuk (futtatószer: 95:5 arányú metilén-klorid/metanol elegy). Az acetonnitriles átkristályosítás után nyert cím szerinti vegyület 188–190 °C-on olvad.

2. példa

8-[2-(transz)-Hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 182–183 °C) az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, 2,3-dimetil-8-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridin és 1,2-indén-oxid reakciójával állítjuk elő. A terméket dietil-éterből kristályosítjuk át.

3. példa

8-[2-(transz)-Hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 156–157 °C) az 1. példában ismertetett analóg módon, 8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin és 1,2-indén-oxid reakciójával állítjuk elő.

4. példa

2-(Ciano-metil)-8-[2-(transz)-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 181–183 °C) az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, 3-(ciano-metil)-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin és 1,2-indén-oxid reakciójával állítjuk elő.

5. példa

8-[2-(transz)-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-oxi]-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (sűrűnfolyó olaj) az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 2,3-dimetil-8-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridin és 1,2,3,4-tetra-

hidro-naftalin-1,2-oxid reakciójával állítjuk elő.

6. példa

3-(Ciano-metil)-8-[2-(transz)-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 154–155 °C) az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 3-(ciano-metil)-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin és 1,2,3,4-tetrahydro-naftil-1,2-dioxid reakciójával állítjuk elő.

7. példa

3-Formil-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 200–202 °C) az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, 3-formil-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin és 1,2-indén-oxid reakciójával állítjuk elő.

8. példa

3-(Hidroxi-metil)-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

1 g 3-formil-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin és 150 ml metanol oldatát szobahőmérsékleten részletekben főlős mennyiségű nátrium-bór-hidriddel elegyítjük. A redukció befejezése után 150 ml jegesvizet adunk hozzá. Az illékony komponenseket forgóbepárlón vákuumban eltávolítjuk. A maradékot háromszor 40 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vákuumban oldószermentesítjük és a kristályos maradékot metanoból átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti vegyület 192–193 °C-on olvad.

9. példa

8-[2-(transz)-Hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-3-nitrozo-imidazo[1,2-a]piridin

0,5 g 8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin 50 ml tetrahydro-furánnal képezett oldatához 50 °C-on 0,6 g kereskedelmi forgalomban levő butil-nitritet adunk. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten egy éjjelen át állni hagyjuk, majd az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot kevés hideg acetonnitrillel mossuk, majd az oldószert leöntjük és a terméket acetonnitrilből átkristályosítjuk. 0,35 g sárga cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 178–179 °C.

10. példa

3-Amino-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

0,5 g 3-nitrozo-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridint 10 ml jégceget és 3 ml víz elegyében oldunk, majd 0 °C-os fürdőhőmérsékleten 0,5 g kereskedelmi forgalomban levő cinkport adunk hozzá. A reakcióelegyet egy óra múlva 100 ml jegesvízzel hígítjuk, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal pH 8 értékre állítjuk be és etil-acetáttal extraháljuk.

Az egyesített extraktumokat kálium-karbonát fe-

lett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot kovasavgélen tisztítjuk (futtatószer: 98:2 arányú metilén-klorid/metanol elegy). A cím szerinti vegyület etanolos átkristályosítás után 125–127 °C-on olvad.

11. példa

3-Amino-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-hidroklorid

0,8 g 3-amino-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridint 25 ml forró izopropanolban oldunk és 20 °C-on főlős mennyiségű telített éteres hidrogén-kloriddal elegyítjük. A kiváló cím szerinti vegyületet vákuumban leszűrjük, op.: 145–147 °C.

12. példa

8-[2-(transz)-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, 8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin és 1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2-oxid reakciójával állítjuk elő. A termék acetonnitriles átkristályosítás után 196–197 °C-on olvad.

13. példa

3-Formil-8-[2-(transz)-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 183–184 °C) az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, 3-formil-8-hidroxi-1-metil-imidazo[1,2-a]piridin és 1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2-dioxid reakciójával és izopropanolos átkristályosítással állítjuk elő.

14. példa

3-(Hidroxi-metil)-8-[2-(transz)-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 106–108 °C) a 3-formil-8-[2-(transz)-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin nátrium-bór-hidrides redukciójával állítjuk elő.

15. példa

8-[2-(transz)-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-oxi]-2-metil-3-nitrozo-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet a 9. példában ismertetett eljárással analóg módon, 8-[2-(transz)-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin nitrozálásával állítjuk elő. Op.: 138–140 °C.

16. példa

3-Formil-8-[2-(transz)-hidroxi-1-benzo[b]cikloheptanil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, 3-formil-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin és benzszuberénoxid reakciójával állítjuk elő. Op.: 163–165 °C (dietyl-éteres átkristályosítás után).

17. példa

3-(Hidroxi-metil)-8-[2-(transz)-hidroxi-1-benzo[b]cikloheptanil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon, 3-formil-8-[2-(transz)-hidroxi-1-benzo[b]cikloheptanil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin nátrium-bór-hidrides redukciójával állítjuk elő. Op.: 228–230 °C.

18. példa

3-Formil-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-amino]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 236–238 °C) az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, 8-amino-3-formil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin és 1,2-indén-oxid reakciójával állítjuk elő.

19. példa

3-(Hidroxi-metil)-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-indenil-amino]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon, 3-formil-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-amino]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin nátrium-bór-hidrides redukciójával állítjuk elő. Op.: 198–200 °C.

20. példa

3-Amino-8-[2-(transz)-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-hidroklorid

2,0 g 8-[2-(transz)-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-oxi]-2-metil-3-nitrozo-imidazo[1,2-a]piridinnek 20 ml metanol és 20 ml, szobahőmérsékleten tartott metanolos hidrogén-klorid elegyével képezett oldatához 0 °C-on erős keverés közben részletekben kb. 1 g kereskedelmi forgalomban levő Raney-nikkelt adunk. A reakcióelegyet 2 óra elteltével leszűrjük, majd a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk és kovasavgélén tisztítjuk. A cím szerinti vegyületet sűrű folyó massa alakjában nyerjük.

21. példa

3-Formil-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

12 g (68 millimól) 3-formil-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin, 18 g (136 millimól) 1,2-indén-oxid és 9,6 ml (68 millimól) trietil-amin 96 ml 4:1 arányú metanol-víz eleggyel képezett oldatát 40 °C-on 14 órán át keverjük. A reakcióelegyet 50 °C-on forgó bepárlón bepároljuk, 200 ml jegesvízzel elegyítjük, nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk (pH 13) és a kiváló csapadékot leszűrjük. A szűrletet diklór-metánnal kicépezük, a szerves fázist 250 ml diklór-metánnal hígítjuk, a csapadékkal egyesítjük, magnézium-szulfát fellett szárítjuk és aktívszénrel derítjük. Ezután 250 ml toluollal elegyítjük, a diklór-metánt ledesztilláljuk, forrás közben derítőfőlddel (pl. Tonsil^R) derítjük, térfogatának felére bepároljuk és hűtőszekrényben kristályosodni hagyjuk. 17,6 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés 84%, op.: 200–202 °C.

22. példa

3-Formil-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

4,4 g (25 millimól) 3-formil-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin, 10,7 g (50 millimól) (transz)-2-bróm-1-indanol és 13,8 g kálium-karbonát 120 ml 4:1 arányú metanol-víz eleggyel képezett oldatát 16 órán át 40 °C-on keverjük. A reakcióelegyet a 21. példában ismertetett eljárással analóg módon dolgozzuk fel. 4,8 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés 62%, op.: 200–202 °C (metanolból).

23. példa

3-Formil-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

85,2 g (400 millimól) (transz)-2-bróm-1-indanol 600 ml izopropil-alkohollal képezett oldatához szobahőmérsékleten keverés közben 39,7 ml 10 n kálium-hidroxid-oldatot csepegtetünk és a reakcióelegyet tovább 15 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Az izopropil-alkoholt 40 °C-on/5–8 mbar ledesztilláljuk, a maradékot 350 ml 4:1 arányú metanol-víz eleggyel, 30,4 g kálium-karbonáttal és 35,2 g (200 millimól) 3-formil-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridinnel elegyítjük és további 10 órán át 40 °C-on, majd 8 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet a 21. példában ismertetett eljárással analóg módon dolgozzuk fel. 47,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés 76,5%. Op.: 200–202 °C (metanolból).

24. példa

6-Klór-3-formil-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 220–222 °C) a 21. példában ismertetett eljárással analóg módon, 6-klór-3-formil-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin és 1,2-indén-oxid reakciójával, majd metanolos átkristályosítással állítjuk elő.

25. példa

6-Klór-3-(hidroxi-metil)-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon, 6-klór-3-formil-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin nátrium-bór-hidrides redukciójával állítjuk elő. Op.: 210 °C (bomlás), metanolos átkristályosítás után.

26. példa

6-Klór-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 175–177 °C) a 21. példában ismertetett eljárással analóg módon, 6-klór-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin és 1,2-indén-oxid reakciójával, majd etil-acetátos átkristályosítással állítjuk elő.

27. példa

6-Klór-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-3-nitrozo-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet a 9. példában ismertetett eljárással analóg módon, 6-klór-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin nitrozálásával állítjuk elő.

28. példa

3-Amino-6-klór-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 223–225 °C) a 10. példában ismertetett eljárással analóg módon, 3-nitrozo-6-klór-8-[2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin cinkkel vizes ecetsavban végzett redukciójával, majd kovasavgélén végzett tisztítással (eluálószer: 95:5 arányú metilén-klorid/metanol elegy) állítjuk elő.

29. példa

8-[5-Fluor-2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-3-formil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 205 °C) a 22. példában ismertetett eljárással analóg módon, 3-formil-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin és 5-fluor-indén-1,2-dioxid reakciójával, majd metanolos átkristályosítással állítjuk elő.

30. példa

3-(Hidroxi-metil)-8-[5-fluor-2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 197–199 °C) a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon, 3-formil-8-[5-fluor-2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin nátrium-bór-hidrides redukciójával, majd etanolos átkristályosítással állítjuk elő.

31. példa

8-[5-Fluor-2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 174–175 °C) a 22. példában ismertetett eljárással analóg módon, 8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin és 5-fluor-indén-1,2-oxid reakciójával, majd acetonitriles átkristályosítással állítjuk elő.

32. példa

8-[5-Fluor-2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-3-nitrozo-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet a 9. példában ismertetett eljárással analóg módon, 8-[5-fluor-2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin nitrozálásával állítjuk elő. Op.: 150 °C (bomlás; acetonitriles átkristályosítás után).

33. példa

3-Amino-8-[5-fluor-2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet (op.: 168–170 °C) a 10. példában ismertetett eljárással analóg módon, 3-nitrozo-8-[5-fluor-2-(transz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin cinkkel vizes ecetsavban végzett redukciójával és a hidroklorid-2-propanolos oldatból éteres hidrogén-klorid-oldat hozzáadásával végzett lecsapásával állítjuk elő.

34. példa

(1'R,2'R)-3-Formil-8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 200–202 °C) a 21. példában ismertetett eljárással analóg módon, 3-formil-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin és (+)-(1S,2R)-indén-oxid reakciójával, majd kovasavgélén végzett tisztítással (eluálószer: 95:5 arányú metilén-klorid/metanol elegy) állítjuk elő, $[\alpha]_D^{22} = -122,2^\circ$ (c=1, kloroform).

35. példa

(-)-(1'R,2'R)-3-(Hidroxi-metil)-8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 198–200 °C; $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$, 1:1 arányú metilén-klorid/metanol elegy) a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon, (1'R,2'R)-3-formil-8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin nátrium-bór-hidrides redukciójával állítjuk elő.

36. példa

(-)-(1'R,2'R)-3-(Ciano-metil)-8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 173–174 °C; $[\alpha]_D^{20} = -219^\circ$, kloroform) a 21. példában ismertetett eljárással analóg módon, 3-(ciano-metil)-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin és (+)-(1S,2R)-indén-oxid reakciójával, majd hideg metanolos mosással állítjuk elő.

37. példa

(1'R,2'R)-8-(2-Hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (amorf szilárd anyag) a 21. példában ismertetett eljárással analóg módon, 8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin és (+)-(1S,2R)-indén-oxid reakciójával, majd kovasavgélén végzett tisztítással (eluálószer: 95:5 arányú metilén-klorid/metanol elegy) állítjuk elő.

38. példa

(1'R,2'R)-8-(2-Hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-3-nitrozo-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet a 9. példában ismertetett eljárással analóg módon, (1'R,2'R)-8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin nitrozálásával, majd kovasavgélén végzett tisztítással (eluálószer: 95:5 arányú metilén-klorid-metanol elegy) állítjuk elő. Zöld amorf por.

39. példa

(+)-(1'R,2'R)-3-Amino-8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet (op.: 151–152 °C; $[\alpha]^{20}_D = +31^\circ$, metanol) a 10. példában ismertetett eljárással analóg módon, (1'R,2'R)-3-nitrozo-8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin cinkkel vizes ecetsavban végzett redukciójával, majd a hidroklorid 2-propanolos oldatból éteres hidrogén-klorid-oldat hozzáadásával történő lecsapásával állítjuk elő.

40. példa

(+)-(1S,2S)-3-(Ciano-metil)-2-metil-8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-imidazo[1,2-a]piridin
750 mg 3-(ciano-metil)-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridint és 210 mg (-)-1R,2S-indén-oxidot 400 mg trietil-amin jelenlétében vizes metanolban (60 ml metanol és 15 ml víz elegye) szobahőmérsékleten a 21. példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. Az oldatot 3 nap múlva bepároljuk és a maradékot 50 ml vízben felvesszük. A csapadékot szűrjük, majd kovasavgélen végzett kromatográfiával tisztítjuk (eluálószer: 10:1 arányú etil-acetát/metanol elegy). A bepárlás után nyert maradékot metilén-klorid/ciklohexán elegyből lecsapjuk. 120 mg cím szerinti vegyületet kapunk, $[\alpha]^{22}_D = +133^\circ$ (c=1, kloroform).

41. példa

(+)-(1S,2S)-3-Formil-2-metil-8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-imidazo[1,2-a]piridin
3,30 g 3-formil-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridint és 1,40 g (-)-1R,2S-indén-oxidot 1,90 g trietil-amin jelenlétében, 425 ml vizes metanolban (350 ml metanolban és 75 ml víz elegye) a 21. példában ismertetett eljárással analóg módon 50 °C-on reagáltatunk. A reakcióelegyet 8 óra elteltével bepároljuk és a maradékot 150 ml vízben felvesszük. Ezután 4 g nátrium-karbonátot adunk hozzá és négyszer 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat kétszer 200 ml nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A szilárd maradékot 100 ml ciklohexánban felvesszük, szűrjük és szárítjuk. 1,51 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 187–192 °C, $[\alpha]^{22}_D = +112^\circ$ (c=0,5, kloroform).

42. példa

(+)-(1S,2S)-3-(Hidroxi-metil)-2-metil-8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-imidazo[1,2-a]piridin
1,39 g (+)-(1S,2S)-3-formil-2-metil-8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi)-imidazo[1,2-a]piridin 300 ml metanollal képezett oldatát 0 °C-on 350 mg nátrium-bór-hidriddel elegyítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd egy órán át keverjük és utána 100 ml vízzel elegyítjük. A metanolt forgóbepárlón eltávolítjuk. A maradékhoz 150 ml vizet adunk, majd +4 °C-ra hűtjük és leszűrjük. A még nedves maradékot 300 ml acetanban felvesszük,

szűrjük és diizopropil-éterrel utánmossuk, majd magasvákuumban szárítjuk. 960 mg cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 188–192 °C; $[\alpha]^{22}_D = +105^\circ$ (c=0,5, 1:1 arányú kloroform-metanol elegyben).

43. példa

(+)-(1S,2S)-3-Formil-2-metil-8-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-oxi)-imidazo[1,2-a]piridin
580 mg 3-formil-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridint és 580 mg (+)-1R,2S-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2-oxidot a 21. példában ismertetett eljárással analóg módon 340 mg trietil-amin jelenlétében 43 ml vizes metanolban (35 ml metanol és 8 ml víz elegye) 60 °C-on reagáltatunk. A reakcióelegyet 8 óra múlva a 41. példában leírt módon dolgozzuk fel. Petroléterrel végzett kikeverés és magasvákuumban végrehajtott szárítás után 250 mg cím szerinti vegyületet kapunk, $[\alpha]^{22}_D = +38^\circ$ (c=1, kloroform).

44. példa

(R)-(1S,2S)-3-(Hidroxi-metil)-2-metil-8-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-oxi)-imidazo[1,2-a]piridin
200 mg (+)-(1S,2S)-3-formil-2-metil-8-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-oxi)-imidazo[1,2-a]piridin 75 ml metanollal képezett oldatát a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon 80 mg nátrium-bór-hidriddel szobahőmérsékleten 4 órán át reagáltatjuk. A reakcióelegyhez 100 ml vizet adunk, majd a metanolt forgóbepárlón eltávolítjuk. A vizes maradékból kiváló csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és magasvákuumban szárítjuk. 170 mg cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 102–104 °C; $[\alpha]^{22}_D = +90^\circ$ (c=0,5, kloroform).

45. példa

3-Formil-8-[2-(cisz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin
5,1 g vízmentes kálium-acetát, 13,8 g 1,4,7,10,13,16-hexa-oxa-ciklooktadekán ("18-Crown-6") és 100 ml vízmentes acetonitril elegyéhez keverés közben, a nedvesség kizárása mellett 1 g 3-formil-8-[2-(transz)-metil-szulfoniloxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridint adunk. A barnás szuszpenziót 18 órán át 70 °C-on melegítjük, majd további 10 órán keresztül visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, vízbe öntjük és diklór-metánnal többször extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A sötétbarna maradékot kovasavgélen kromatográfiával és 95:5 térfogatarányú etil-acetát/metanol elegygel eluáljuk. Az oldószer eltávolítása után kapott maradékot (0,18 g) 3,6 ml metanolban oldjuk és az oldatot keverés közben 0,072 g kálium-hidroxid 1,2 ml vízzel képezett oldatába csepegtetjük. Az elegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd vízzel elegyítjük, a pH-t híg ecetsavval 6-ra állítjuk be, majd diklór-metánnal többször extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, szárítjuk és az oldó-

szert vákuumban eltávolítjuk. Sárgás maradék alakjában 115 mg cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 171–173 °C.

46. példa

8-[2-(cisz)-Hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

80 mg nátrium-bór-hidrid és 3 ml metanol oldatához lassan 380 mg 8-[2-(cisz)-hidroxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-3-formil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin 12 ml metanollal képezett oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át, majd 50 °C-on 8 órán keresztül keverjük, utána lehűlni hagyjuk és jegesvízbe öntjük. Az elegyet híg ecetsavval megsavanyítjuk és diklór-metánnal többször extraháljuk. Az egyesített extraktumokat szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk és a barnás maradékot kavasavgelén kromatografáljuk és 10:1 térfogatarányú kloroform-metanol eleggyel eluáljuk. Az eluátum bepárlása és dietil-éteres mosás után 90 mg cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 174–175 °C.

II. Kiindulási anyagok előállítása

A. példa

8-Amino-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-hidrobromid

16,5 g 2-metil-8-nitro-imidazo[1,2-a]piridin-hidrobromid 800 ml metanollal képezett oldatához katalitikus mennyiségű kereskedelmi forgalomban levő palládium-szén katalizátort adunk és szobahőmérsékleten kis túlnyomás alatt 8 órán át hidrogénnel telítjük. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. Acetonitriles átkristályosítás után 11,9 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 237–238 °C.

B. példa

8-Amino-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 148–150 °C) az A. példában ismertetett eljárással analóg módon 19,0 g 2,3-dimetil-8-nitro-imidazo[1,2-a]piridin 700 ml metanolban végzett katalitikus hidrogénezésével állítjuk elő. Kitermelés: 11,3 g.

C. példa

2-Metil-8-nitro-imidazo[1,2-a]piridin-hidrobromid

20,0 g 2-amino-3-nitro-piridint és 22 g bróm-acetont 1 liter etanolban 55 órán át refluxálunk. A reakcióelegyet jégfürdőn lehűtjük, a kristályos hidrobromidot leszűrjük, etanollal mossuk, vákuumban 50 °C-on szárítjuk. 17,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 300 °C (bomlás).

D. példa

3-Formil-2-metil-8-nitro-imidazo[1,2-a]piridin

7,6 g 2-metil-8-nitro-imidazo[1,2-a]piridin és 100 ml dimetil-formamid oldatához 0 °C-os belső hőmérsékleten 5 perc alatt 20 ml foszfor-oxi-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet egy órán át 0 °C-on, majd két órán keresztül 70 °C-on keverjük és utána

0 °C-ra hűtjük. Ezután a fenti módon további 10 ml foszfor-oxi-kloridot csepegtetünk hozzá. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet 200 ml jeges vízbe öntjük, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük és háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot éterrel mossuk és acetonitrilből átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti vegyület 188–189 °C-on olvad.

E. példa

8-Amino-3-formil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

0,5 g 3-formil-2-metil-8-nitro-imidazo[1,2-a]piridin és 200 ml metanol oldatához katalitikus mennyiségű kereskedelmi forgalomban levő palládium-szén katalizátort adunk és szobahőmérsékleten kis túlnyomás alatt hidrogénnel másfél órán át telítjük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk és a kristályos maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti vegyület 146–147 °C-on olvad.

GH

F. példa

6,8-Diklór-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

30 g 2-amino-3,5-diklór-piridin és 39 ml klór-aceton 260 ml etanollal képezett elegyét 64 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk; az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk és a maradékot 200 ml vízben szuszpendáljuk. A pH-t telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal 7–8 értékre állítjuk be. Az elegyet leszűrjük, a szűrőlepenyt vákuumban tömegállandóságig szárítjuk. Ciklohexános átkristályosítás után 17,8 g, 156–158 °C-on olvadó cím szerinti vegyületet kapunk.

G. példa

8-Benziloxi-6-klór-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-hidroklorid

5,4 ml benzil-alkohol és 300 ml vízmentes dimetil-formamid oldatához szobahőmérsékleten 1,8 g kereskedelmi forgalomban levő 80%-os nátrium-hidridet (paraffinban) adunk kis részletekben. A képződő benzilát-oldatot további 2 órán át keverjük, majd –40 °C-on lehűtjük, 10,0 g 6,8-diklór-2-metil-imidazo[1,2-a]piridinnel elegyítjük és további 4 órán át keverjük. A hőmérsékletet lassan 12 °C-ra hagyjuk emelkedni, majd ezen a hőmérsékleten 48 órán át keverjük. Az elegyet 1,5 kg jegesvízbe öntjük, a pH-t 1 n sósavval 7-re állítjuk be és háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és forgóbepárlón szárazra pároljuk. A maradékot 100 ml 2-propanolban felvesszük és a cím szerinti vegyületet telített éteres hidrogén-klorid-oldat hozzáadásával kicsapjuk. A csapadékot leszűrjük és izopropanolból kétszer átkristályosítjuk. 4,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 180–182 °C.

H. példa

8-Benziloxi-6-klór-3-formil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 137–138 °C, acetonitrilből) a D. példában ismertetett eljárással analóg módon 8-benziloxi-6-klór-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin és foszfor-oxi-klorid/dimetil-formamid reakciójával állítjuk elő.

I. példa

6-Klór-3-formil-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

0,5 g 8-benziloxi-6-klór-3-formil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin, 2,5 ml ecetsav és 2,5 ml 48%-os vizes bróm-hidrogénsav-oldat elegyét 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd 50 ml jegesvízbe öntjük, 1 n nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük és háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A szilárd maradékot dioxánból átkristályosítjuk. 0,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 256 °C (bomlás).

J. példa

6-Klór-8-hidroxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A cím szerinti vegyületet (op.: 232 °C, bomlás) az I. példában ismertetett eljárással analóg módon 8-benziloxi-6-klór-2-metil-imidazo[1,2-a]piridinből ecetsav/bróm-hidrogénsav-oldattal történő kezeléssel, majd kovasavgélén végzett tisztítással (eluálószer 6:4 arányú etil-acetát/petroléter elegy) állítjuk elő.

K. példa

3-Formil-2-metil-8-[2-(transz)-metilszulfoniloxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-imidazo[1,2-a]piridin

10 g 3-formil-2-metil-8-[2-(transz)-hidroxil-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-imidazo[1,2-a]piridin 200 ml vízmentes diklór-metánnal képezett szuszpenziójához keverés közben és a nedvesség kizárása mellett 8,5 ml trietil-amint adunk, az elegyet jégfürdőn lehűtjük, majd 5 ml metánszulfonsav-klorid 10 ml vízmentes diklór-metánnal képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át jégűtés közben keverjük, a képződő oldatot jegesvízbe öntjük és diklór-metánnal többször extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A sárgás maradékot dietil-éterrel keverjük, vákuumban leszívjuk és szárítjuk. 12 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 158–160 °C.

A fenti eljárással analóg módon 2-metil-8-[2-(transz)-hidroxil-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-imidazo[1,2-a]piridin és metánszulfonsav-klorid reakciójával 2-metil-8-[2-(transz)-metil-szulfoniloxi-2,3-dihidro-1-indenil-oxi]-imidazo[1,2-a]piridint állítunk elő, op.: 122–125 °C (bomlás).

Az (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek és iparilag hasznosíthatók. Az (I) általános képletű vegyületek melegvérűeken kifejezett gyomor- és bélvédőhatást fejtenek ki. A találmányunk szerinti eljárással előállítható új vegyületek hatás-szelektivitása nagy, továbbá számottevő mellékhatásokat nem mutatnak és terá-

piás hatásszélességük kedvező.

A leírásban használt „gyomor- és bélvédőhatás” kifejezésen a gyomor-bél-rendszer betegségeinek, különösen a gyomor-bél-rendszer gyulladásos betegségeinek és sérüléseinek (pl. *Ulcus ventriculi*, *Ulcus duodeni*, gastritis, gyomorsavtúltengés vagy gyógyszerek által előidéztet gyomoringerlékenység) kezelése és megelőzése értendő. A fenti betegségeket és sérüléseket pl. mikroorganizmusok, baktérium-toxinok, gyógyszerek (pl. bizonyos gyulladásgátló vagy reumaellenes szerek), vegyszerek (pl. etanol), gyomorsav vagy stresszhelyzetek idézik elő.

Az (I) általános képletű vegyületek kiváló tulajdonságait a gyomorfekélyellenes és kiválasztásgátló hatás meghatározására szolgáló különböző modell-kísérletekkel igazoljuk. Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek az irodalomból ismert vegyületek hatását meglepő módon számottevő mértékben felülmúlják. Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszeratilag alkalmas sóik fenti tulajdonságaik alapján a humán- és állatgyógyászatban kedvezően alkalmazhatók, különösen a gyomor és/vagy belek fekélybetegségeinek kezelésére és/vagy megelőzésére.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszeratilag alkalmas sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A gyógyászati készítményeket szokásos, a szakember által jól ismert eljárásokkal állíthatjuk elő. Az (I) általános képletű hatóanyagot önmagában vagy szokásos gyógyászati hordozó- vagy segédanyagokkal kombinálva pl. tabletta, drázsé, kapszula, kúp, tapasz (pl. TTS), emulzió, szuszpenzió vagy oldat alakjában alkalmazhatjuk. A gyógyászati készítmények hatóanyagtartalma előnyösen kb. 0,1–95%.

A találmányunk szerinti eljárással előállítható gyógyászati készítményekben szokásos, e célra használatos segéd- illetve hordozóanyagokat alkalmazhatunk. A gyógyászati készítmények az oldószerek, gélképzők, kúp-alapanyagok, tabletta-segédanyagok és más hordozóanyagok mellett pl. antioxidánsokat, diszpergálószereket, emulgeálószerkeket, habzásgátlókat, ízfajító adalékokat, konzerválószerkeket, oldásközvetítőket, színezőanyagokat vagy — előnyösen — behatolást elősegítő adalékokat és komplexképzőket (pl. ciklodextrineket) tartalmazhatnak.

A hatóanyagokat orálisan, parenterálisan vagy percutáns úton adagolhatjuk.

A találmányunk szerinti hatóanyagokat a humán gyógyászatban orális adagolás mellett előnyösen kb. 0,01–20, előnyösen kb. 0,05–5, különösen előnyösen kb. 0,1–1,5 mg/kg testtömeg napi dózisban adagolhatjuk, és pedig napi 1–4 részletben. Parenterális adagolás esetében a napi dózis hasonló illetve — különösen intravénás adagolás során — általában kisebb lehet. Az optimális dózis meghatározása a szakember kötelező tudásához tartozik.

A találmányunk szerinti eljárással előállítható gyógyászati készítmények az (I) általános képletű vegyületen és/vagy sóján kívül egy vagy több további gyó-

gyászatilag értékes anyagokat is tartalmazhatnak, így pl. valamely antacid anyagot (pl. alumínium-hidroxidot, magnézium-aluminátot), trankvillánst (pl. valamely benzodiazepint, mint pl. Diazepamot), spazmolitikumot (pl. Bietamiverint, Canylofint), antikolinergikumot (pl. Oxyphencyclimint, Phencarbamidot), helyi érzéstelenítőt szert (pl. Tetracaint, Prokaint), antibiotikumot (pl. valamely penicillint vagy tetraciklint stb.) és adott esetben valamely fermentet, vitamint vagy aminosavat.

Az (I) általános képletű vegyületeket különösen előnyösen kombinálhatjuk valamely alábbi anyaggal: a savkiválasztást gátló hatóanyagok, pl. H_2 -blokkolók (pl. cimetidin, Ranitidin), ún. perifériás antikolinergikumok (pl. Pirenzepin, Telenzepin, Zolenzepin); e kombinációk célja a főhatás additív vagy szuperaddi-

tív feierősítése és/vagy mellékhatások kiküszöbölése vagy csökkentése. Előnyösek továbbá az antibakteriális hatású anyagokkal (pl. cefalosporinokkal, tetraciklinekkel, nalidixsavval, penicillinekkel stb.) képezett kombinációk *Campylobacter pyloridis* ellen.

5 Az (I) általános képletű vegyületek kiváló gyomorvédő és gyomorsavkiválasztásgátló hatását az alábbi állatkísérletekkel igazoljuk. Az 1. táblázatban a felhasznált teszt-vegyületeket az előállítási példa számával jelezzük.

10 *Fekélyellenes és gyomorsavkiválasztásgátló hatás vizsgálata módosított Shay-patkányon*

Az 1. táblázatban az (I) általános képletű vegyületek sérülésképződésre illetve gyomorsavkiválasztásra kifejtett hatását módosított Shay-patkányon, intraduodenális (i.d.) adagolás mellett vizsgáljuk.

1. táblázat

Teszt- vegyület példa sorszama	N (állatok száma)	Dózis (μ mól/kg) i.d.	Gyomorvédő hatás		Gyomorsavkiválasztás gátlása	
			Sérülési index csökkenése (%)	Kb. ED ₅₀ μ mól/kg i.d.	HCl-kiválasztás csökkentése (%)	kb. ED ₅₀ μ mól/kg i.d.
2.	8	0,3	25	0,84	-20	4,27
	16	1,0	47		23	
	8	3,0	81		52	
	8	10,0	94		47	
	8	30,0	100		95	
4.	7	0,3	18	1,04	-26	1,95
	8	0,6	33		12	
	8	1,0	35		22	
	8	1,5	94		50	
	8	2,0	98		51	
	8	3,0	93		63	
	8	6,0	100		73	
	8	30,0	100		99	
	7	0,1	13		10	
8.	15	0,3	43	0,69	29	12,9
	16	1,0	47		25	
	16	3,0	74		20	
	16	10,0	94		35	
	8	30,0	100		98	
11.	8	1,0	27	1,69	16	6,02
	8	3,0	71		32	
	8	10,0	100		67	
30.	8	3,0	86		41	

*ED₅₀= dózis (interpolált); a patkánygyomor sérülési indexét illetve a sósav-kiválasztást a kezelt csoportban a kontrollcsoporthoz viszonyítva 50%-kal csökkentő dózis.

Módszer

A fekélyt 24 órán át éheztetett patkányokon (180–200 g testtömegű nősténypatkányok, magas rácoszattal ellátott ketrecekben 4–4 állat) Pylorus ligatúrával (diétál-éter narkózisban) és 100 mg/10 ml/kg acetilszalícilsav orális beadásával idézzük elő. A teszt-vegyületet intraduodenálisan (2,5 ml/kg) közvetlenül a pylorus ligatura után adagoljuk be. A sebet Michel-

kapocs segítségével zárjuk le. Az állatokat 4 óra múlva éter-narkózisban atlasz-dizlokációval leöljük és a gyomrot rezeáljuk.

A gyomrot hosszvonalra mentén kinyitjuk, parafalapon kifeszítjük, előzetesen a kiválasztott gyomornedv térfogatát, majd sósav-tartalmát meghatározzuk (nátrium-hidroxidos titrációval). A jelenlevő fekélyek számát és nagyságát (átmérőjét) sztereomikroszkóp

segítségével 10-szeres nagyítás mellett megmérjük. A súlyossági fok (az alábbi pontozási skála alapján) és a fekélysorszám szorzata adja meg az egyéni sérülési indexet.

Pontozási skála

Nincs fekély	0
Fekély átmérő	
0,1–1,4 mm	1
1,5–2,4 mm	2
2,5–3,4 mm	3
3,5–4,4 mm	4
4,5–5,4 mm	5
5,5 mm	6

A fekélyellenes hatás mértékéül az egyes kezelt csoportokban az átlagos sérülési indexnek a kontrollcsoporthoz (=100%) viszonyított csökkenését tekintjük. Az ED₅₀ érték az átlagos sérülési indexet illetve a só-sav-kiválasztást a kontroll-csoporthoz viszonyítva 50%-kal csökkentő dózis.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. 1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek, mely képletben

R¹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, formil-, hidroxi-(1–4 szénatomos alkil)-, ciano-(1–4 szénatomos alkil)-, nitrozo- vagy aminocsoport;

R⁴ jelentése hidrogén- vagy halogénatom,

G² jelentése -O- vagy -NH-;

G³ jelentése 2-hidroxi-trimetilén-[-CH₂-CH(OH)-CH₂-], 2-hidroxi-tetrametilén-[-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-] vagy 2-hidroxi-pentametilén-csoport [-CH₂CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-] és

G⁴ jelentése vinilén-csoport (-CH=CH-)

és sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű imidazo-piridint vagy sóját valamely (III) általános képletű biciklikus vegyülettel vagy sójával reagáltatunk (mely képletekben G² helyén -O- oxigénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, X jelentése hidroxilcsoport, Z jelentése halogénatom, és G⁵=G³ vagy X jelentése hidroxilcsoport és G⁵ és Z együtt 1,2-epoxi-trimetilén-, 1,2- vagy 2,3-epoxi-tetrametilén- vagy 1,2- vagy 2,3-epoxi-pentametilén-csoportot képeznek; illetve G² helyén -NH- iminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén X jelentése aminocsoport, Z jelentése halogénatom és G⁵=G³ vagy X jelentése aminocsoport és G⁵ és Z együtt 1,2-epoxi-trimetilén-, 1,2- vagy 2,3-epoxi-tetrametilén vagy 1,2- vagy 2,3-epoxi-pentametilén-csoportot képeznek és R¹, R², R³, R⁴ és G⁴ jelentése a fent megadott/

majd kívánt esetben egy ily módon kapott (I) általános képletű vegyületet egy vagy több alábbi átalakításnak vetünk alá:

(i) egy R³ helyén formilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet a megfelelő, R³ helyén hidroxi-metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté redukálunk;

(ii) egy R³ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet nitrozálással a megfelelő, R³ helyén nitrozócsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk;

5 (iii) egy R³ helyén nitrozócsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet a megfelelő, R³ helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté redukálunk; és/vagy

(iv) egy (I) általános képletű vegyületet sóvá alakítunk vagy sójából felszabadítunk.

(Elsőbbség: 1988. 07. 14.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyekben

R¹ jelentése hidrogénatom és

15 G³ jelentése 2-hidroxi-trimetilén-, 2-hidroxi-tetrametilén- vagy 2-hidroxi-pentametilén-csoport, és R², R³, R⁴, G² és G⁴ jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

20 (Elsőbbség: 1988. 02. 04.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyekben

kR¹ jelentése hidrogénatom,

² jelentése metilcsoport,

25 R³ jelentése hidrogénatom, metil-, formil-, hidroxi-metil-, ciano-metil- vagy aminocsoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom, klór- vagy fluoratom;

G² jelentése -O- vagy -NH-;

30 G³ jelentése 2-hidroxi-trimetilén-, 2-hidroxi-tetrametilén- vagy 2-hidroxi-pentametilén-csoport és G⁴ jelentése vinilén-csoport (-CH=CH),

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbség: 1988. 02. 04.)

35 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyekben

R¹ jelentése hidrogénatom és

G³ jelentése 2-hidroxi-trimetilén-, 2-hidroxi-tetrametilén- vagy 2-hidroxi-pentametilén-csoport,

40 és R², R³, R⁴, G² és G⁴ jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű imidazo-piridint vagy sóját valamely (III) általános képletű biciklikus vegyülettel vagy sójával reagáltatunk (mely képletekben G² helyén -O- oxigénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek elő-

45 állítása esetén, X jelentése hidroxilcsoport, Z jelentése halogénatom, és G⁵=G³ vagy X jelentése hidroxilcsoport és G⁵ és Z együtt 1,2-epoxi-trimetilén-, 1,2- vagy 2,3-epoxi-tetrametilén- vagy 1,2- vagy 2,3-epoxi-pentametilén-csoportot képeznek; illetve G² helyén -NH-

50 iminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén X jelentése aminocsoport, Z jelentése halogénatom és G⁵=G³ vagy X jelentése aminocsoport és G⁵ és Z együtt 1,2-epoxi-trimetilén-, 1,2- vagy 2,3-epoxi-tetrametilén vagy 1,2- vagy 2,3-epoxi-pentametilén-csoportot képeznek és R¹, R², R³, R⁴ és G⁴ jelentése a fent megadott/

55 majd kívánt esetben egy ily módon kapott (I) általános képletű vegyületet egy vagy több alábbi átalakításnak vetünk alá:

(i) egy R^3 helyén formilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet a megfelelő, R^3 helyén hidroximetil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk; és/vagy

(ii) egy (I) általános képletű vegyületet sóvá alakítunk.

(Elsőbbség: 1976. 07. 16.)

5. A 4. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyekben

R^1 jelentése hidrogénatom,

R^2 jelentése metilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom, metil-, formil-, hidroximetil-, ciano-metil-vagy aminocsoport,

R^4 jelentése hidrogénatom, klór- vagy fluoratom;

G^2 jelentése -O- vagy -NH-,

G^3 jelentése 2-hidroxi-trimetilén-, 2-hidroxi-tetrametilén- vagy 2-hidroxi-pentametilén-csoport és

G^4 jelentése vinilén-csoport (-CH=CH-),

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbség: 1987. 07. 16.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyekben

R^1 jelentése hidrogénatom,

R^2 jelentése metilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom, metil-, hidroximetil-, ciano-metil-vagy aminocsoport,

R^4 jelentése hidrogénatom,

G^2 jelentése -O- vagy -NH-,

G^3 jelentése 2-hidroxi-trimetilén- vagy 2-hidroxi-tetrametilén-csoport és

G^4 jelentése vinilén-csoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbség: 1988. 07. 14.)

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyekben

R^1 jelentése hidrogén-, klór- vagy fluoratom;

R^2 jelentése metil- vagy etil-csoport,

R^3 jelentése hidrogénatom, metil-, formil-, hidroximetil-, ciano-metil-vagy aminocsoport,

R^4 jelentése hidrogénatom, klóratom vagy fluoratom,

G^2 jelentése -O- vagy -NH-,

G^3 jelentése 2-hidroxi-trimetilén-[-CH₂-CH(OH)-CH₂-], 2-hidroxi-tetrametilén-[-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-] vagy 2-hidroxi-pentametilén-csoport [-CH₂CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-] és

G^4 jelentése vinilén-csoport (-CH=CH-),

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási any-

gokat alkalmazzuk.

(Elsőbbség: 1988. 07. 14.)

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I^{*}) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyekben

R^1 jelentése hidrogén-, klór- vagy fluoratom,

R^2 jelentése metil- vagy etilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom, metil-, formil-, hidroximetil-, ciano-metil-vagy aminocsoport,

R^4 jelentése hidrogénatom, klóratom vagy fluor-

10 atom,

G^2 jelentése -O- vagy -NH- és

G^6 jelentése -CH₂-, -CH₂-CH₂- vagy -CH₂-CH₂-

CH₂-

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási any-

15 gokat alkalmazzuk.

(Elsőbbség: 1988. 07. 14.)

9. A 8. igénypont szerinti eljárás olyan (I^{*}) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyekben

R^1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom,

20

R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, formil-, hidroximetil-, ciano-metil- vagy aminocso-

port,

R^4 jelentése hidrogén- vagy halogénatom,

25

G^2 jelentése -O- vagy -NH- és

G^6 jelentése -CH₂-, -CH₂-CH₂- vagy -CH₂-CH₂-

CH₂-,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási any-

30 gokat alkalmazzuk.

(Elsőbbség: 1988. 07. 14.)

10. A 8. igénypont szerinti eljárás olyan (I^{*}) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyekben

R^1 jelentése hidrogénatom.

R^2 jelentése metilcsoport,

35

R^3 jelentése hidrogénatom, metil-, hidroximetil-, ciano-metil- vagy aminocsoport,

R^4 jelentése hidrogén- vagy fluoratom,

G^2 jelentése -O- vagy -NH- és

G^6 jelentése -CH₂-, vagy -CH₂-CH₂-,

40

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási any-

gokat alkalmazzuk.

(Elsőbbség: 1988. 07. 14.)

11. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű ve-

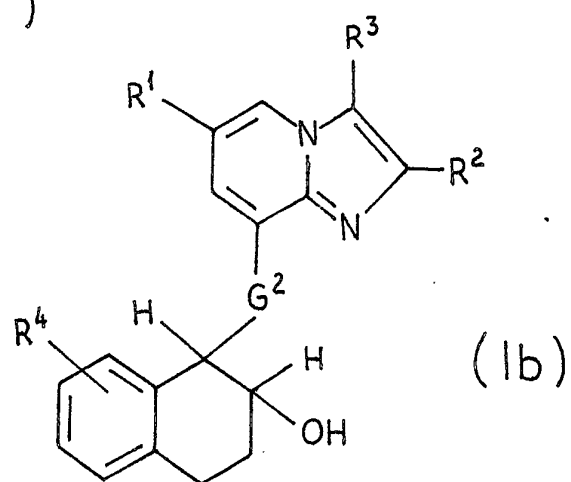
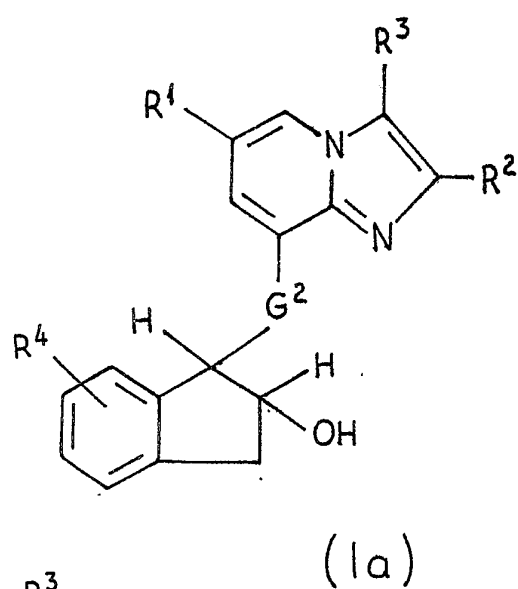
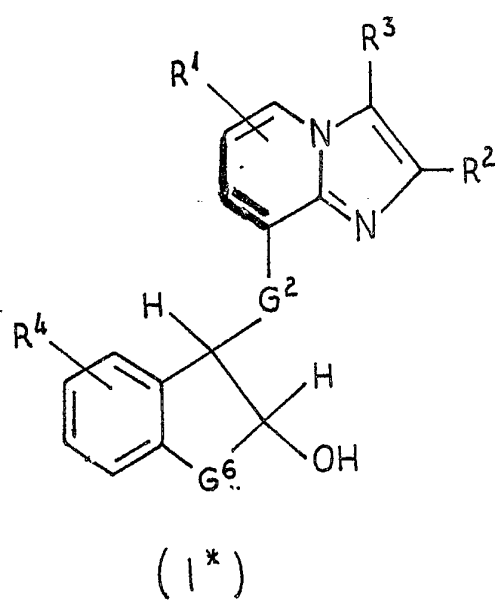
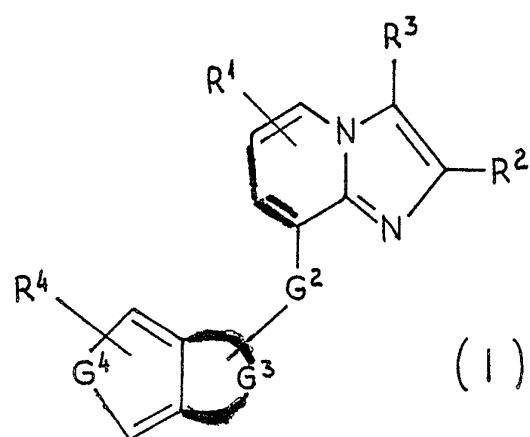
gyületet — ahol R^1 - R^4 , G^2 - G^4 jelentése az 1. igény-

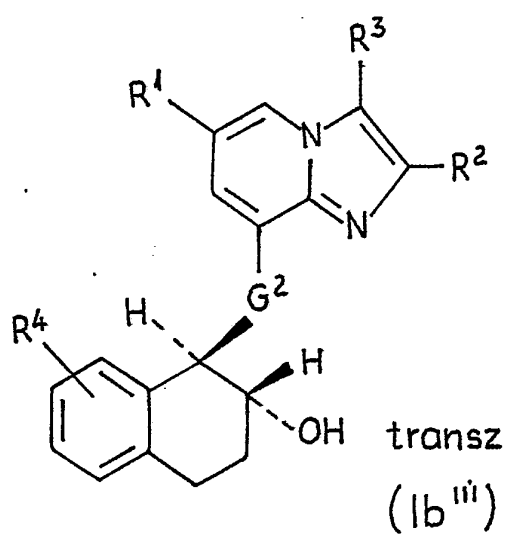
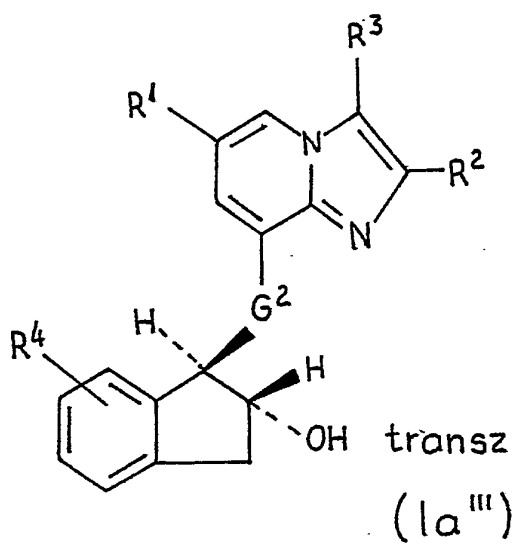
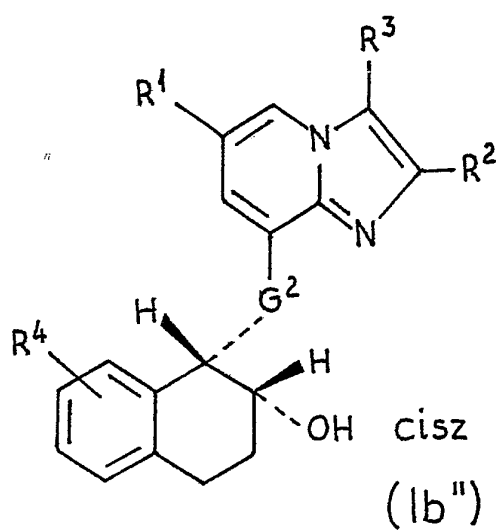
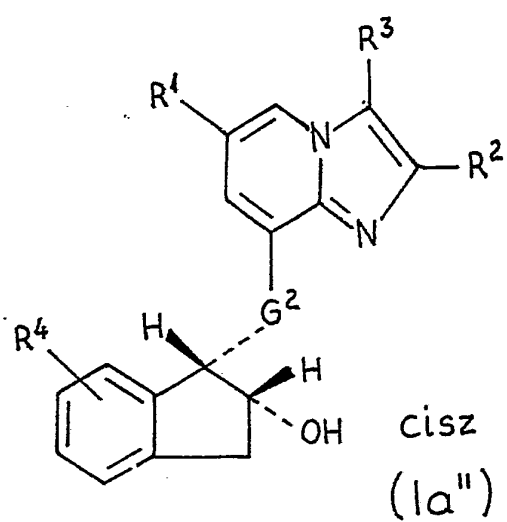
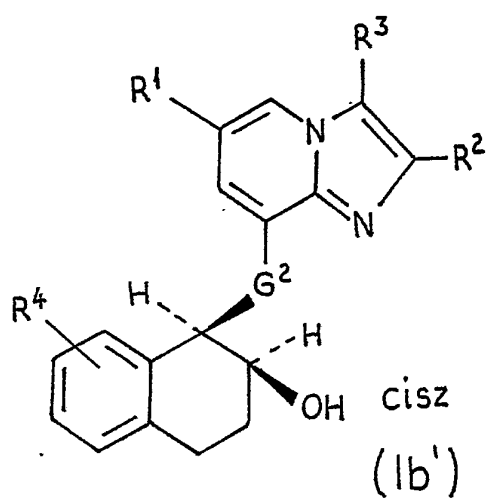
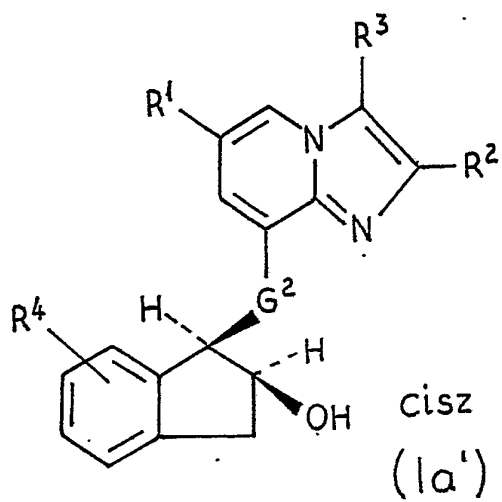
pont szerinti — vagy sóját inert szilárd vagy folyékony

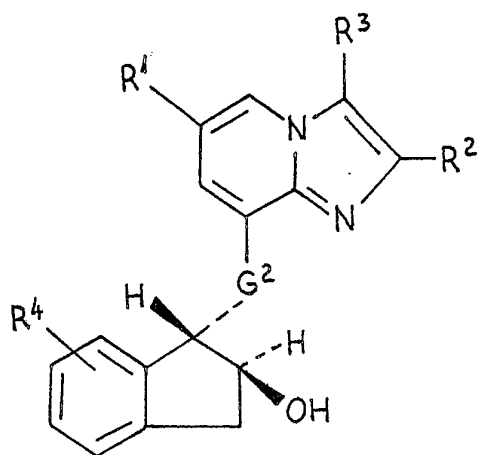
gyógyászati hordozó- és/vagy segédanyagokkal össze-

keverünk és galenikus formára hozunk.

(Elsőbbség: 1987. 07. 16.)

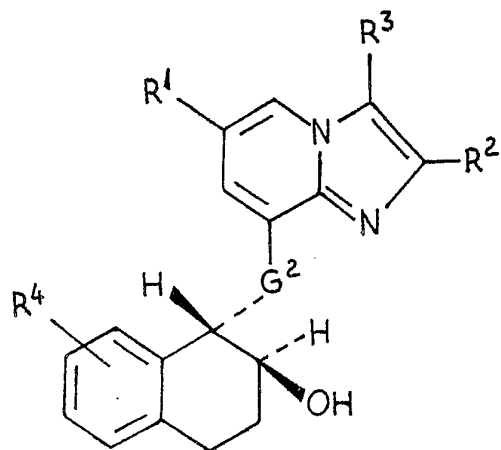






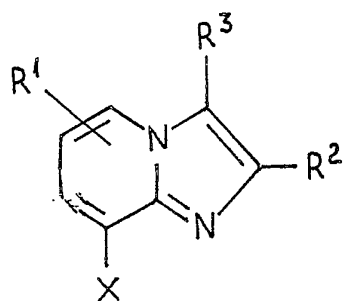
transz

(Ia''')

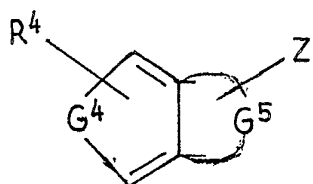


transz

(Ib''')



(II)



(III)