

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

268 688

(21) PV 8022-86.A
(22) Přihlášeno 18 06 85

(40) Zveřejněno 12 07 89
(45) Vydáno 13 12 90

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 487/04
C 07 D 471/04

(72) Autor vynálezu

BROWNE LESLIE J. dr., MORRIS PLAINS,
NEW JERSEY (US)

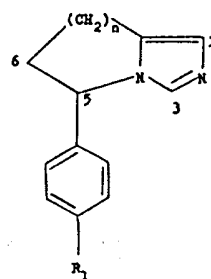
(73) Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (CH)

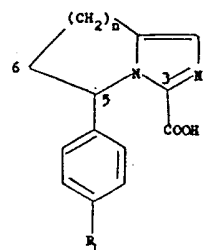
(54)

Způsob výroby substituovaných imida-
zopyrrolových, -pyridinových a -aze-
pinových derivátů

(57) Způsob výroby substituovaných imida-
zopyrrolových, -pyridinových a -azepino-
vých derivátů obecného vzorce I, ve kte-
rém n má hodnotu 1, 2 nebo 3 a R₁ je kya-
noskupina, C₁-4-alkyl, halogen, aminosku-
pina, karbamoyl, C₁-4-alkylkarbamoyl nebo
formyl, jejich stereoisomerů, směsí ste-
reoisomerů a solí, vyznačující se tím, že
se dekarboxyluje sloučenina obecného
vzorce I, v produktu se popřípadě vzá-
jemně modifikují zbytky ve významu symbo-
lu R₁ a produkt se popřípadě izoluje ve
formě isomeru, směsi isomerů nebo soli.
Vyráběné sloučeniny působí jako inhibi-
tory aromatasy a lze je používat jako
léčiva.

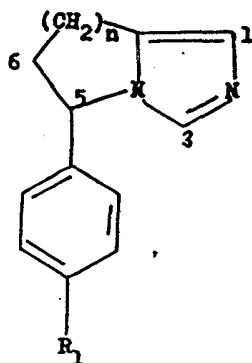


(I)



(I')

Vynález popisuje substituované imidazopyrrolové, -pyridinové a -azepinové deriváty obecného vzorce I



(I)

ve kterém

n je číslo o hodnotě 1, 2 nebo 3 a

R_1 znamená kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, aminoskupinu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo formylovou skupinu, stereoisomery shora uvedených sloučenin, směsi těchto stereoisomerů nebo soli shora zmíněných látek, způsob výroby těchto sloučenin a jejich použití jako inhibitorů aromatasý.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují nejméně jeden asymetrický atom uhlíku a mohou se vyskytovat jako R- nebo S-enantiomery, jakož i jako směsi enantiomerů, například jako racemáty. Vynález zahrnuje všechny tyto formy, stejně jako i další isomery a směsi nejméně dvou isomerů, například směsi diastereomerů nebo enantiomerů, pokud mohou tyto isomery existovat vzhledem k případné přítomnosti dalšího nebo dalších center asymetrie v molekule.

Shora uvedenými alkylovými skupinami jsou například skupina n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová, sek. butylová a terc. butylová, s výhodou skupina etylová a zejména pak skupina metylová.

Halogenem je například brom nebo jod, s výhodou fluor a zejména pak chlor.

Sloučeniny podle vynálezu tvoří adiční soli s kyselinami, zejména farmaceuticky upotřebitelné soli s obvyklými kyselinami, například s minerálními kyselinami, jako s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou nebo kyselinou fosforečnou, nebo s organickými kyselinami, například s alifatickými nebo aromatickými karboxylovými či sulfonovými kyselinami, jako s kyselinou mravenčí, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou jantarovou, kyselinou glykolovou, kyselinou mléčnou, kyselinou jablečnou, kyselinou vinnou, kyselinou citronovou, kyselinou askorbovou, kyselinou maleinovou, kyselinou fumarovou, kyselinou hydroxymaleinovou, kyselinou pyrohroznovou, kyselinou fenylactovou, kyselinou benzoovou, kyselinou 4-aminobenzoovou, kyselinou anthranilovou, kyselinou 4-hydroxybenzoovou, kyselinou salicylovou, kyselinou 4-aminosalicylovou, kyselinou pamovou, kyselinou glukonovou, kyselinou nikotinovou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou ethansulfonovou, kyselinou halogenbenzensulfonovou, kyselinou toluensulfonovou, kyselinou naftalensulfonovou, kyselinou sulfanilovou nebo kyselinou cyklohexylsulfonovou. Soli se mohou tvořit rovněž s aminokyselinami, jako s argininem a lysinem.

V případě přítomnosti několika solitvorných skupin mohou vznikat mono- nebo poly-soli. Výhodné jsou shora zmíněné farmaceuticky upotřebitelné soli. K izolaci nebo čištění je možno použít rovněž jiné soli než soli terapeuticky upotřebitelné, například pikráty.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují cenné farmakologické vlastnosti, například inhibici aromatasy u savců, včetně člověka. Tak například tyto sloučeniny inhibují metaboličnou konverzi androgenů na estrogenu. Sloučeniny obecného vzorce I jsou tedy užitečné při léčbě gynekomastie, tj. vývoje mléčné žlázy u mužů tím, že inhibují aromatizaci steroidů u těch mužů, u nichž může tento stav vzniknout. Mimoto jsou sloučeniny obecného vzorce I užitečné například při léčbě chorob závislých na tvorbě estrogenu včetně nádoru mléčné žlázy závislého na estrogenu, zejména v postmenopauze tím, že inhibují syntézu estrogenu. Tyto účinky lze doložit testy in vitro nebo testy in vivo na pokusných zvířatech, s výhodou za použití savců, například morčat, myší, krys, koček, psů nebo opic jako pokusných zvířat.

Inhibici aktivity aromatasy in vitro je možno doložit například za použití metody popsané v J. Biol. Chem. 249, 5364 (1974). Dále je možno z kinetických enzymatických studií týkajících se inhibice přeměny 4-¹⁴C-androstendionu na 4-¹⁴C-estron v lidských placentárních mikrosomech získat hodnoty IC₅₀ pro inhibici aromatasy. Hodnoty IC₅₀ pro sloučeniny podle vynálezu se pohybují zhruba od 10⁻⁶ do 10⁻⁹ mol/litr.

Konkrétní hodnoty naměřených minimálních koncentrací při inhibici aromatasy jsou uvedeny v následující tabulce:

sloučenina z příkladu č.	minimální inhibiční koncentrace (nmol/litr)
1, 2, 3, 4 a 9	2
7	1
8	18

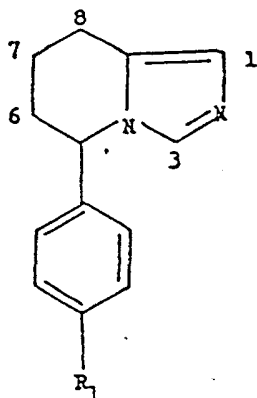
Inhibici aromatasy in vivo je možno doložit například snížením obsahu ovariálního estrogenu u kryších samic, jimž byl nejprve injekčně podán serový gonadotropin březích klisen a po dvou dnech pak lidský choriový gonadotropin, následující den potom orálně sloučenina podle vynálezu a po jedné hodině adrostendion. Minimální účinná dávka sloučenin podle vynálezu se pohybuje zhruba mezi 0,01 a 10 mg/kg nebo je ještě nižší. Protnádorovou aktivitu, zejména pokud jde o nádory závislé na tvorbě estrogenu, je možno doložit in vivo, například na kryších samicích (Sprague-Dawley) s nádorem mléčné žlázy vyvolaným DMBA. Sloučeniny podle vynálezu způsobují téměř úplnou regresí a potlačení vzniku nových nádorů při orální aplikaci denních dávek pohybujících se zhruba od 1 do 20 mg/kg nebo dávek ještě nižších.

S překvapením bylo zjištěno, že i když sloučeniny podle vynálezu jsou účinnými inhibitory aromatasy in vitro a in vivo, nevykazují zřejmě in vivo inhibiční účinnost na štěpení cholesterolového postranního řetězce, protože nevyvolávají hypertrofii nadledvinek, jak bylo ověřeno vyhodnocením endokrinních orgánů.

Vzhledem ke svým farmakologickým vlastnostem (inhibitory aromatasy) se sloučeniny podle vynálezu mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických prostředků, k léčbě hormonálních chorob, například nádorů závislých na tvorbě estrogenu, zejména karcinomu mléčné žlázy, a různých anomálií, například gynekomastie, u teplo-krevných živočichů včetně člověka. Popisované nové sloučeniny jsou ovšem rovněž cennými meziprodukty pro výrobu jiných farmaceuticky účinných sloučenin.

Zvlášť výhodnými látkami spadajícími do rozsahu vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 představuje kyanoskupinu nebo atom halogenu, zejména kyanoskupinu.

Zvláště se vynález týká sloučenin obecného vzorce Ib



(Ib)

kde

R_1 znamená kyanoskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

jejich stereoisomerů, směsí těchto stereoisomerů a solí shora uvedených sloučenin.

5,6,7,8-tetrahydroderiváty obecného vzorce Ib obsahují v poloze 5 chirální atom uhlíku. Do rozsahu vynálezu spadají jak příslušné 5R- a 5S-enantiomery, tak 5(R,S) racemát.

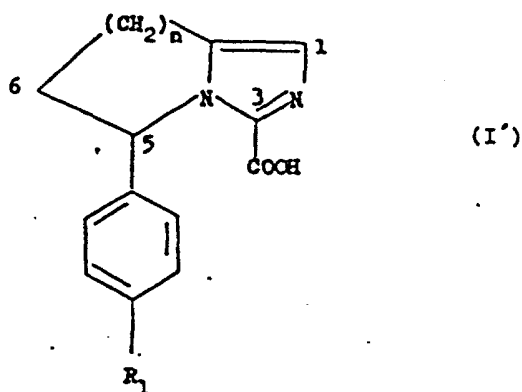
Obecné výrazy používané u popisu sloučenin obecného vzorce Ib mají s výhodou následující významy.

Alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolu R_1 je například skupina ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, sek.butylová nebo terc.butylová a s výhodou skupina methylová.

Vynález se zejména týká těch sloučenin obecného vzorce Ib, v němž R_1 znamená kyanoskupinu a farmaceuticky upotřebitelných adičních solí sloučenin obecného vzorce Ib s kyselinami.

Úplně nejvýhodnější jsou sloučeniny podle vynálezu popsané v příkladech provedení a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli, přičemž nejvýhodnější jsou rovněž farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny. Zmíněné sloučeniny se také nejlépe hodí k použití jako farmaceutická činidla nebo pro výrobu farmaceutických prostředků.

V souladu s vynálezem se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, jejich stereoisomery, směsi stereoisomerů a farmaceuticky upotřebitelné soli těchto látek vyrábějí tak, že se dekarboxyluje sloučenina obecného vzorce I'



ve kterém

R_1 a n mají shora uvedený význam,

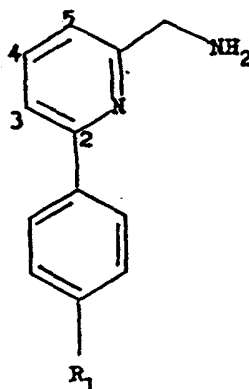
načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená karbamoylovou nebo shora definovanou alkylkarbamoylovou skupinu, dehydratací, nebo získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom halogenu, reakcí se solí kyanovodíkové kyseliny, nebo získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená formylovou skupinu, oxidací, nebo získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená aminoskupinu, reakcí s dusitanem alkalického kovu a se solí kyanovodíkové kyseliny, převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená kyanoskupinu,

nebo/a se získaná sůl popřípadě převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl, nebo/a se volná sloučenina převede na sůl, nebo/a se získaná směs isomerů nebo racemátů rozdělí na jednotlivé isomery nebo racemáty, nebo/a se směs enantiomerů, jako racemát, rozštěpí na optické isomery.

Sloučeniny obecného vzorce Ib se vyrábějí analogicky, tj. dekarboxylací sloučeniny analogické sloučenině obecného vzorce Ib, která však navíc obsahuje karboxylovou skupinu v poloze 3, ve výsledném produktu se popřípadě obmění jednotlivé substituenty shora popsáním způsobem, nebo/a se získaná sůl převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl, nebo/a se volná sloučenina obsahující solitvornou skupinu převede na sůl, nebo/a se získaná racemická směs rozštěpí na individuální enantiomery.

Dekarboxylační reakci podle vynálezu je možno uskutečnit běžnými dekarboxylačními postupy a prostředky, například kyselinami, jako kyselinou chlorovodíkovou, s výhodou při zvýšené teplotě.

Výchozí látky pro práci způsobem podle vynálezu, obsahující karboxylovou skupinu v poloze 3 bicyklického kruhového systému, lze získat například reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII



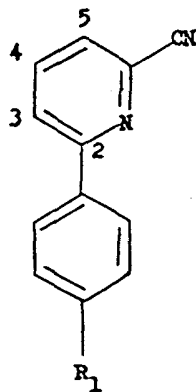
(VIII)

kde

R_1 má význam jako v obecném vzorci I,

s nižším alkylesterhalogenidem štavelové kyseliny, jako s ethylchloridem kyseliny štavelové, nebo s derivátem kyseliny mravenčí, například se smíšeným anhydridem kyseliny mravenčí a octové, a následujícím uzavřením kruhu působením Lewisovy kyseliny, například oxychloridu fosforečného.

Sloučeniny obecného vzorce VIII jsou známe nebo, pokud jsou nové, lze je připravit známými metodami, například hydrogenací sloučeniny obecného vzorce XV



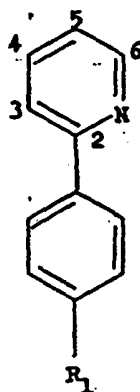
(XV)

kde

R_1 má význam uvedený u obecného vzorce I.

Hydrogenace se s výhodou provádí v přítomnosti katalyzátoru, například platiny nebo paladia na uhlí, a v přítomnosti minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové.

Sloučeniny obecného vzorce XV je možno připravit například tak, že se sloučenina obecného vzorce XXI



(XII)

působením oxidačního činidla, například peroctové kyseliny, převede na N-oxid, na tento N-oxid se působí methylačním činidlem, například dimethylsulfátem, a do polohy 6 se zavede kyanoskupina, například použitím kyanidu draselného.

Pokud některý z výše uvedených meziproduktů obsahuje reaktivní skupiny, které by byly při dané reakci na závalu, například hydroxyskupinu nebo aminoskupinu, je možno tyto skupiny s výhodou přechodně chránit v kterémkoli reakčním stupni snadno odštěpitelnými chránicími skupinami. Volba chránicích skupin pro příslušnou reakci závisí na několika faktorech, například na povaze chráněné funkční skupiny, na struktuře a stabilitě molekuly obsahující funkční skupinu jako substituent, a na reakčních podmínkách. Chránicí skupiny vyhovující těmto podmínkám, stejně jako jejich zavádění a odštěpování jsou v daném oboru známy a jsou popsány například v publikaci J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londýn, New York 1973. Chránicími skupinami aminových a hydroxylových funkcí, které lze odštěpit za mírných podmínek, jsou například acylové zbytky, jako nižší alkanoylový zbytek popřípadě substituovaný halogenem, například formylový nebo trichloracetylový zbytek, nebo organický silylový zbytek, například tri(nižší)alkylsilylový zbytek, jako zbytek trimethylsilylový.

Soli sloučenin podle vynálezu lze vyrábět o sobě známým způsobem. Tak je možno tyto soli připravovat například metodami popsanými v příkladech provedení. Adiční soli sloučenin podle vynálezu s kyselinami se získávají běžným způsobem, například působením kyseliny nebo vhodného anexu na volnou sloučeninu. Soli lze převádět obvyklým způsobem na volné sloučeniny, například reakcí adiční soli s kyselinou s vhodným báze, například s alkoksidem, jako s terc.butoxidem draselným. Naproti tomu pak ty sloučeniny podle vynálezu, které obsahují kyselé skupiny, například karboxylovou skupinu, je možno o sobě známým způsobem převádět na soli působením báze, například hydroxidu nebo alkoxidu alkalického kovu, soli alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, například hydrogenuhlčitanu sodného, působením amoniaku nebo vhodného organického aminu. Volné sloučeniny lze získat působením kyseliny na tyto soli. Vzhledem k úzké příbuznosti mezi volnými sloučeninami a sloučeninami ve formě solí se při každé zmínce o určité sloučenině míní v tomto textu i odpovídající sůl, pokud za daných okolností může existovat nebo je vhodná.

V závislosti na volbě výchozích látek a metod mohou existovat nové sloučeniny ve formě některého z možných isomerů nebo ve formě směsí těchto isomerů, a to například v závislosti na přítomnosti chirálních atomů uhlíku jako optické isomery, například antipódy, nebo jako směsi optických isomerů, například jako racemáty, nebo jako směsi diastereoisomerů.

Získané směsi diastereoisomerů je možno dělit na základě odlišných fyzikálně chemických vlastností jednotlivých složek směsi, a to například chromatografií nebo/a frakční krystalizací,

Získané racemáty je možno štěpit známými metodami na optické antipódy, například chromatografií za použití opticky aktivní stacionární fáze, překrystalováním z opticky aktivního rozpouštědla, pomocí mikroorganismů nebo reakcí kyselého meziproductu nebo finálního productu s opticky aktivní bází tvořící s racemickou kyselinou soli a oddělením těchto solí, například na základě jejich odlišné rozpustnosti, čímž se získají individuální diastereoisomery, z nichž lze působením vhodných činidel uvolnit příslušné antipódy. Bázické racemické producty je možno štěpit na antipódy analogickým způsobem, například separací jejich diastereoisomerních solí, jako frakční krystalizací d- nebo l-tartrátů.

Shora zmíněné reakce se provádí standardními metodami, v přítomnosti nebo nepřítomnosti ředidel, s výhodou takových, která jsou vůči reakčním složkám inertní a rozpouštějí je, nebo v přítomnosti či nepřítomnosti katalyzátorů, kondenzačních nebo jiných činidel, nebo/a v inertní atmosféře, při nízkých teplotách, při teplotě místnosti nebo při zvýšené teplotě, například při teplotě v rozmezí od -20°C do $+200^{\circ}\text{C}$, s výhodou za varu použitého rozpouštědla, za atmosférického tlaku nebo za tlaku zvýšeného. Výhodná rozpouštědla, katalyzátory a reakční podmínky jsou uvedeny v následujících příkladech provedení.

Sloučeniny podle vynálezu, včetně jejich solí, lze rovněž získávat ve formě hydrátů nebo solvátů s jinými rozpouštědly používanými k jejich krystalizaci.

Vynález rovněž zahrnuje všechny varianty shora popsaných postupů, při nichž se jako výchozí materiál používá meziproduct získaný v libovolném reakčním stupni postupu, s nímž se pak provedou zbývající reakce, nebo při nichž se postup v libovolném stupni přerušuje, nebo při nichž se výchozí materiály tvoří za reakčních podmínek, nebo při nichž se reakční složky používají ve formě svých solí nebo opticky čistých antipódů. Při výše zmíněných reakcích se používají zejména ty výchozí materiály, které vedou ke shora uvedeným zvláště výhodným sloučeninám. Vynález rovněž zahrnuje nové výchozí materiály a způsoby jejich výroby.

Vynález dále popisuje farmaceutické prostředky pro enterální nebo parenterální podání, kteréžto prostředky obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu, popřípadě společně s farmaceuticky upotřebitelným nosičem nebo směsí nosičů. Jako nosiče se používají pevné nebo kapalné anorganické nebo organické látky. Vhodné jednotkové dávkovací formy, zejména pro orální podání, například dražé, tablety nebo kapsle, obsahují s výhodou zhruba 5 až 100 mg, nejvýhodněji zhruba 10 až 50 mg sloučeniny podle vynálezu nebo farmaceuticky upotřebitelné soli takové sloučeniny, která soli může tvořit, spolu s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči.

Denní dávky sloučenin podle vynálezu se pohybují zhruba od 0,1 do 100 mg/kg, s výhodou od 0,5 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti savce, a to v závislosti na použité sloučenině, na věku a individuálním stavu pacienta, a na způsobu aplikace. Při parenterální aplikaci, například při aplikaci intramuskulárními nebo subkutánními injekcemi nebo při intravenózní infuzi, jsou aplikované dávky obecně nižší než při aplikaci enterální, tj. při orálním nebo rektálním podání. Sloučeniny podle vynálezu se orálně nebo rektálně aplikují s výhodou v jednotkových dávkovacích formách, jako v tabletách, dražé, kapslích nebo čípcích, a parenterálně zejména ve formě injekčních roztoků, emulzí či suspenzí, nebo ve formě infusních roztoků.

Vhodnými nosiči jsou zejména plnidla, jako cukry, například laktosa, sacharosa, manitol či sorbitol, preparáty celulosy nebo/a fosforečnan vápenatý, například normální fosforečnan vápenatý nebo dihydrogenfosforečnan vápenatý, a rovněž pojidla,

jako škrobové pasty, například pasty z kukuřičného, rýžového nebo bramborového škrobu, želatina, tragant, methylcelulosa nebo/a popřípadě desintegrační činidla, jako shora zmíněné škroby, jakož i karboxymethylškrob, zesíťný polyvinylpyrrolidon, agar, alginová kyselina nebo její soli, jako alginát sodný. Jako přísady se používají zejména kluzné látky, například oxid křemičitý, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako stearat hořečnatý nebo stearat vápenatý, nebo/a polyethylenglykol. Jádra dražé se opatřují vhodnými povlaky, které mohou být rezistentní proti žaludečním šťávám, při jejich přípravě se používají mj. koncentrované cukerné roztoky, jež mohou obsahovat arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol nebo/a oxid titaničitý, roztoky želaku ve vhodných organických rozpouštědlech nebo směsích rozpouštědel nebo, pro přípravu povlaků rezistentních proti žaludečním šťávám, roztoky vhodných celulosových derivátů, jako ftalátů acetylcelulosity nebo ftalátu hydroxypropylmethylcelulosity. Do povlaků dražé nebo tablet je možno přidávat barviva nebo pigmenty, například k identifikaci nebo k označení různých dávek účinné složky.

Dalšími farmaceutickými prostředky k orální aplikaci jsou kapsle s pevnou náplní, vyrobené ze želatiny, jakož i měkké uzavřené kapsle sestávající ze želatiny a plastifikátoru, jako glycerolu nebo sorbitolu. Kapsle s pevnou náplní mohou obsahovat účinnou látku ve formě granulátu, například ve směsi s plnidly, jako laktosou, pojidly, jako škroby, nebo/a kluznými látkami, jako mastek nebo stearátům hořečnatým, a popřípadě stabilizátory. V měkkých kapslích je účinná látka s výhodou rozpuštěna nebo suspendována ve vhodných kapalinách, jako v mastných olejích, parafinovém oleji nebo kapalných polyethylenglykolech, k nimž mohou být rovněž přidány stabilizátory.

Vhodnými farmaceutickými prostředky k rektální aplikaci jsou například čípky, které jsou tvořeny kombinací účinné složky se základní čípkovou hmotou. Jako příklady vhodných čípkových základů lze uvést přírodní nebo syntetické triglyceridy, parafin, polyethylenglykoly a vyšší alkanoly. Je možno rovněž používat želatinové rektální kapsle, které obsahují kombinaci účinné látky se základním materiálem. Vhodnými základními materiály jsou například kapalně triglyceridy, polyethylenglykoly a parafiny.

Zvláště vhodnými lékovými formami pro parenterální podání jsou suspenze účinné složky, jako odpovídající olejové injekční roztoky nebo suspenze, pro jejichž přípravu se používají vhodná lipofilní rozpouštědla nebo nosná prostředí, jako mastné oleje, například sesamový olej, nebo syntetické estery mastných kyselin, například ethyl-oleát nebo triglyceridy, nebo dále vodné injekční suspenze či roztoky, které obsahují látky zvyšující viskozitu, například natrium-karboxymethylcelulosu, sorbitol nebo/a dextran, a popřípadě rovněž stabilizátory.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se připravují o sobě známým způsobem, například běžnými mísicími, granulačními, rozpouštěcími nebo lyofilizačními metodami. Tak například farmaceutické prostředky pro orální aplikaci lze získat smísením účinné složky s pevnými nosiči, případným granulováním výsledné směsi a zpracováním granulátu, k němuž se popřípadě přidají vhodné přísady, na tablety nebo jádra dražé.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Všemí uváděnými díly se míní díly hmotnostní. Pokud není uvedeno jinak, provádějí se všechna odpařování za sníženého tlaku, s výhodou za tlaku zhruba mezi 2,0 a 13 kPa.

P ř í k l a d 1

5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]-pyridin-hydrochlorid

Roztok 1,13 g 5-(p-karbamoylfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]-pyridinu a 1,0 ml oxychloridu fosforečného ve 30 ml chloroformu se 15 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se s toluenem. Olejovitý zbytek se znovu

rozpustí ve 30 ml methylenchloridu, roztok se ochladí na 0 °C a přidá se k němu 30 ml ledově chladného 50% roztoku hydroxidu amonného. Organická fáze se oddělí, vysuší se a odpaří se na olejovitý zbytek. Tento olejovitý zbytek poskytne po přefiltrování přes sloupeček 20 g silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla volnou sloučeninu uvedenou v názvu, která se rozpustí ve 20 ml acetonu a k roztoku se přidá 1,2 ml 3N esterického chlorovodíku. Získá se hydrochlorid shora uvedené volné sloučeniny, o teplotě tání 209 až 210 °C.

P ř í k l a d 2

5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol/1,5-a/-pyridin

Směs 85 mg 5-(p-bromfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol/1,5-a/-pyridinu a 74 mg kyanidu měďného v 1 ml N,N-dimethylformamidu se pod dusíkem 11 hodin zahřívá na 120 °C. Reakční směs se ochladí, zředí se 10 ml vody a extrahuje se ethylacetátem. Organické extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se. Olejovitý odparek poskytne po chromatografii na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla sloučeninu uvedenou v názvu, o teplotě tání 117 až 118 °C.

P ř í k l a d 3

5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol/1,5-a/-pyridin

K roztoku 2,01 g 5-(p-formylfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol/1,5-a/-pyridinu a 0,96 g dusíkovodíkové kyseliny ve 30 ml benzenu se za udržování teploty místnosti vnějším chlazením přikape 0,8 ml koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se 2 hodiny míchá a pak se zneutralizuje. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se na olejovitý odparek, který chromatografii na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla poskytne sloučeninu uvedenou v názvu, o teplotě tání 117 až 118 °C.

P ř í k l a d 4

5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol/1,5-a/-pyridin

Roztok 2,13 g 5-(p-aminofenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol/1,5-a/-pyridinu ve 4 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 10 ml vody se ochladí v ledu a pomalu se k němu přidá roztok 0,78 g dusitanu sodného ve 2 ml vody. Výsledný roztok se za udržování teploty chlazením ledem mezi 30 až 40 °C přikape z přikapávací nálevky k roztoku 3,0 g kyanidu měďného v 10 ml vody. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na parní lázni, pak se ochladí a její pH se upraví na hodnotu 9. Organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří se a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 117 až 118 °C.

P ř í k l a d 5

Následující příklad popisuje složení a přípravu 10 000 tablet obsahujících vždy 10 mg účinné složky.

Složení:

složka	množství
5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]pyridin	100,00 g
laktosa	2535,00 g
kukuřičný škrob	125,00 g
polyethylenglykol 6 000	150,00 g
stearát hořečnatý	40,00 g
destilovaná voda	podle potřeby

Příprava:

Všechny práškové materiály se prosijí sítím s velikostí ok 0,6 mm. Účinná látka, laktosa, stearát hořečnatý a polovina škrobu se smísí ve vhodné míchačce, druhá polovina škrobu se suspenduje v 65 ml vody a suspenze se přidá k vroucímu roztoku polyethylenglykolu ve 260 ml vody. Vzniklá pasta se přidá k práškové směsi a výsledná směs se granuluje, popřípadě za přidavku dalšího množství vody. Granulát se přes noc suší při teplotě 35 °C, pak se protluče sítím s velikostí ok 1,2 mm a za použití tabletovacího lisu se z něj vylisují tablety opatřené ryskou k lámání.

Analogickým způsobem se připraví tablety obsahující další sloučeniny popsané výše a uvedené v příkladech provedení.

P ř í k l a d 6

Tento příklad popisuje složení a přípravu 1 000 kapslí, z nichž každá obsahuje 20 mg účinné látky.

Složení:

složka	množství
5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]pyridin	20,0 g
laktosa	207,0 g
modifikovaný škrob	80,00 g
stearát hořečnatý	3,0 g

Příprava:

Všechny práškové materiály se prosijí sítím o velikosti ok 0,6 mm. Účinná látka se vnese do vhodné míchačky a smísí se nejprve se stearátem hořečnatým a pak s laktosou a škrobem až do vzniku homogenní směsi. Touto směsí se v dávkách po 310 mg na plnicím zařízení plní tvrdé želatinové kapsle č. 2.

Analogickým způsobem se připraví kapsle obsahující další sloučeniny popsané výše a uvedené v příkladech provedení.

P ř í k l a d 7

Roztok 1,25 g 5H-5-(4-terc.butylaminokarbonylfenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazolu v 10 ml thionylchloridu se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří. Odparek se při teplotě 0 °C znovu rozpustí v 10 ml chloroformu a k roztoku se pomalu přidá 10 ml ledově chladného koncentrovaného hydroxidu amonného. Vodná vrstva se oddělí, extrahuje se třikrát vždy 20 ml chloroformu, organické extrakty se spojí a vysuší se síranem sodným. Po filtraci, odpaření a chromatografii zbytku na 45 g silikagelu za použití 5% hydroxidu amonného v ethylacetatu

jako elučního činidla se získá olejovitý materiál, který reakcí s 1 molekvivalentem etherického chlorovodíku poskytne 0,5 g 5H-5-(4-kyanfenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazol-hydrochloridu o teplotě tání 227 až 228 °C.

P ř í k l a d 8

Roztok 1,29 g 5H-5-(4-terc.butylaminokarbonylfenyl)-6,7,8,9-tetrahydroimidazol[1,5-a]azepinu v 10 ml thionylchloridu se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří. Zbytek se roztřepe mezi methylenchlorid a ledově chladný roztok hydrogenuhlitanu sodného, vodná vrstva se oddělí a extrahuje se třikrát vždy 15 ml methylenchloridu. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným a odpaří se. Olejovitý odparek se chromatografuje na 26 g silikagelu za použití 5% methanolu v methylenchloridu jako elučního činidla. Získaný produkt poskytne po reakci s 1 molekvivalentem kyseliny fumarové v ethanolu 5H-5-(4-kyanfenyl)-6,7,8,9-tetrahydroimidazol[1,5-a]azepin-fumarátu o teplotě tání 153 až 155 °C.

P ř í k l a d 9

Roztok 1,65 g 5-(p-kyanfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]pyridinu v 10 ml methanolu obsahujícího 0,2 g hydroxidu sodného se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Z roztoku se odebere malý vzorek, který se okyslí 1N roztokem chloridu amonného. Vyloučená sraženina se odfiltruje a vysuší. Zbytek je tvořen 5-(p-kyanfenyl)-3-karboxy-5,6,7,8-tetrahydroimidazo-[1,5-a]pyridinem. IČ: 1695 cm⁻¹ (CO).

Shora připravený roztok se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a přidá se k němu 5 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Po 1 hodině se reakční směs ochladí a odpaří a zbytek se roztřepe mezi vodu a ethylacetát. Organická vrstva se oddělí a po vysušení síranem sodným se odpaří, čímž se získá 5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]pyridin o teplotě tání 117 až 118 °C.

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem.

K roztoku 2,0 g 2-aminomethyl-6-(p-kyanfenyl)-pyridinu ve 20 ml methylenchloridu se při teplotě -15 °C pod dusíkem přidá 1,4 g ethylesterchloridu kyseliny šťavelové. Reakční směs se nechá během dvou hodin ohřát na teplotu místnosti, načež se rozpouštědlo odpaří. Odparek se rozpustí ve 30 ml oxychloridu fosforečného, reakční směs se 15 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří k suchu. Zbytek se roztřepe mezi methylenchlorid a roztok hydrogenuhlitanu sodného, organická fáze se oddělí a po vysušení síranem sodným se odpaří na olejovitý zbytek, který chromatografii na 100 g silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla poskytne 5-(p-kyanfenyl)-3-ethoxykarbonyl-imidazo-[1,5-a]pyridin.
IČ (KBr-technika): 1720, 2250 cm⁻¹.

Roztok 1,1 g 5-(g-kyanfenyl)-3-ethoxykarbonyl-imidazol[1,5-a]pyridinu ve 30 ml ethanolu se v přítomnosti 0,1 g 10 % paladia na uhlí 2 hodiny hydrogenuje za tlaku 100 kPa, načež se zfiltruje a odpaří se k suchu. Olejovitý zbytek se roztřepe mezi vodu a ethylacetát, organická fáze se oddělí a po vysušení síranem sodným se odpaří. Zbytek poskytne chromatografií na 40 g silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla 5-(p-kyanfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo-[1,5-a]pyridin.

IČ (KBr-technika): 1720, 2240 cm⁻¹.

P ř í k l a d 10

Racemický 5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]pyridin-hydrochlorid se v podílech po 20 mg nanáší na kolonu silikagelu s navázaným β -cyklodextrinem (4,6 x 250 mm), za použití směsi vody a methanolu (7:3) jako elučního činidla, při průtoku 0,8 ml/min. Oddělené frakce se odpaří ve vakuu, čímž se získá (-)-5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]pyridin o optické rotaci $[\alpha]_D^{25} = -89,2^\circ$ a (+)-5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]pyridin o optické rotaci $[\alpha]_D^{25} = +85,05^\circ$. Obě tyto sloučeniny se separátně rozpustí v acetonu a působením vždy 1 molekvalentu etherického chlorovodíku se převedou na hydrochloridy tající při 82 až 83 °C (amorfní látka, resp. 218 až 220 °C).

P ř í k l a d 11

Analogickým způsobem jako v předcházejících příkladech je možno rovněž připravit následující sloučeniny:

5-(p-karbamoylfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]pyridin o teplotě tání 181 až 183 °C,

5-(p-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]pyridin, jehož hydrochlorid taje při 173 až 175 °C,

5-(p-bromfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]pyridin, jehož hydrochlorid taje při 216 °C,

5-(p-formylfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]pyridin, jehož fumarát taje při 131 °C,

5-(p-aminofenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]pyridin,

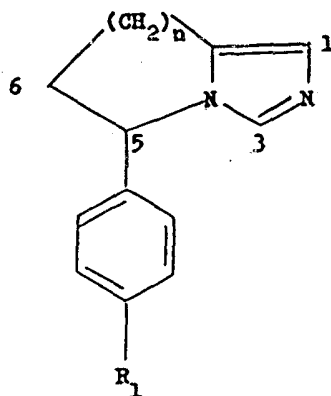
5H-5-(4-terc.butylaminokarbonylfenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazol o teplotě tání 136 až 139 °C,

5H-5-(4-kyanfenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazol o teplotě tání 227 až 228 °C,

5H-5-(4-kyanfenyl)-6,7,8,9-tetrahydroimidazol[1,5-a]azepin o teplotě tání 153 až 155 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby substituovaných imidazopyrrolových, -pyridinových a -azepinových derivátů obecného vzorce I



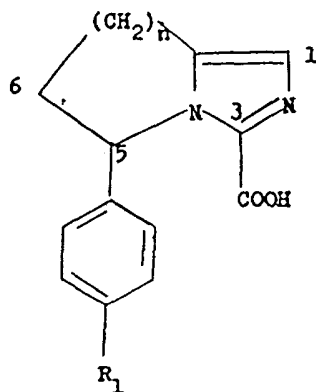
(I)

ve kterém

n je číslo o hodnotě 1, 2 nebo 3 a

R_1 znamená kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, aminoskupinu, karbamoylovou skupinu, alkyلكarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo formylovou skupinu,

jejich stereoisomerů, směsí těchto stereoisomerů nebo jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se dekarboxyluje sloučenina obecného vzorce I



(I')

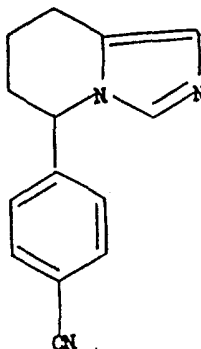
ve kterém

R_1 a n mají shora uvedený význam,

načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená karbamoylovou nebo shora definovanou alkyلكarbamoylovou skupinu, dehydratací, nebo získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom halogenu, reakcí se solí kyanovodíkové kyseliny, nebo získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená formylovou skupinu, oxidací, nebo získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená aminoskupinu, reakcí s dusitanem alkalického kovu a se solí kyanovodíkové kyseliny, převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená kyanoskupinu,

nebo/a se získaná sůl popřípadě převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl, nebo/a se volná sloučenina převede na sůl, nebo/a se získaná směs isomerů nebo racemátů rozdělí na jednotlivé isomery nebo racemáty, nebo/a se směs enantiomerů, jako racemát, rozštěpí na optické isomery.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku 5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol/1,5-a/pyridinu vzorce Ic



(Ic)

jeho stereoisomeru, směsí stereoisomerů nebo farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající látky za vzniku 5-(p-bromfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazol/1,5-a/pyridinu, jeho stereoisomeru, směsí těchto stereoisomerů nebo farmaceuticky upotřebitelných solí.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku 5H-5-(4-kyanfenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazolu, jeho stereoisomeru, směsí těchto stereoisomerů nebo farmaceuticky upotřebitelných solí.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku 5H-5-(4-kyanfenyl)-6,7,8,9-tetrahydroimidazol/1,5-a/azepinu, jeho stereoisomeru, směsí těchto stereoisomerů nebo farmaceuticky upotřebitelných solí.