

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁL MÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

## B

(11)

# 196400

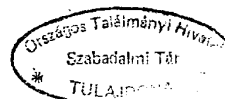
Bejelentés napja: (22) 1987.01.21. (21) (173/87)

Elsőbbsége: (32) 1986.01.22. 1986.02.05.  
(31) (86 00836) (86 01553)  
(33) FR

Közzététel napja: (41) (42) 1987.09.28.

Megjelent: (45) 1989.04.28.

Nemzetközi  
osztályozás:  
(51) NSZ04  
C 07 D 471/04  
A 61 K 31/33



Feltalálók: (72)  
George Pascal, Vitry Sur Seine,  
Giron Claudie, Antony,  
Froissant Jacques, Brevainville,  
FR

Szabadalmas: (73)  
Synthelabo SA., Párizs,  
FR

### (54) ELJÁRÁS 3-(ACIL-AMINO-METIL)-IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN- -SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ EZEKET A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás altató, görcs-  
oidó, fájdalomcsillapító és fekélyellenes hatá-  
sú (I) általános képletű vegyületek és gyó-  
gyászati szempontból elfogadható sóik előállít-  
ására, ahol

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy egye-  
nes vagy elágazó láncú C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil-  
csoport,

R<sub>2</sub> jelentése egyenes vagy elágazó lán-  
cú C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilcsoport, és vagy

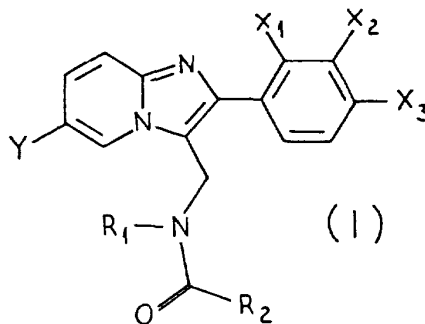
a) X<sub>1</sub> és X<sub>2</sub> egyaránt hidrogénatomot  
jelent,

X<sub>3</sub> halogénatomot vagy alkil-, metil-  
-tio-, trifluor-metil-csoportot,  
-COOR általános képletű csoport-  
ot, cianocsoportot, -CONR<sub>3</sub>R<sub>1</sub> ál-  
talános képletű csoportot, -NHR<sub>5</sub>  
vagy NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> általános képletű  
csoportot - jelent, és

Y jelentése hidrogén-, halogénatom  
vagy nitro-, metil-, trifluor-metil-,  
adott esetben észterezett, -COOR<sub>8</sub>  
általános képletű karboxilcsoport,  
cianocsoport -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> általános  
képletű csoport, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> általános  
képletű csoportot jelent..

2

b) X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> egymástól függetlenül  
hidrogénatom, halogénatom vagy C<sub>1</sub>-  
-C<sub>4</sub>-alkilcsoport és  
Y hidrogén-, klóratom vagy metil-  
csoport.



196400

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű 3-(acil-amino-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-származékok, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására és gyógyászati alkalmazására.

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó láncú C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilcsoport,

R<sub>2</sub> jelentése egyenes vagy elágazó láncú C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilcsoport, és vagy

a) X<sub>1</sub> és X<sub>2</sub> egyaránt hidrogénatomot jelent,

X<sub>3</sub> halogénatomot vagy C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkilcsoportot, metil-tio-, trifluor-metil-csoportot, adott esetben észterezett, -COOR általános képletű karboxilcsoportot - ahol R jelentése hidrogénatom vagy C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilcsoport -,

cianocsoportot, adott esetben mono- vagy dialkilezett, -CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> általános képletű amino-karbonil-csoportot - ahol

R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> egymástól függetlenül hidrogénatomot, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilcsoportot jelent -,

-NHR<sub>5</sub> általános képletű alkil-amino-csoportot - ahol

R<sub>5</sub> jelentése C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilcsoport -, vagy

-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> általános képletű dialkil-amino-csoportot - ahol

R<sub>6</sub> és R<sub>7</sub> egymástól függetlenül C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilcsoportot jelent, vagy együtt egy -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- általános képletű láncot alkotnak, ahol

Z jelentése vegyértékkötés, oxigénatom, vagy metilén-csoport - jelent, és

Y jelentése hidrogén-, halogénatom vagy nitro-, metil-, trifluor-metil-adott esetben észterezett, -COOR<sub>8</sub> általános képletű karboxilcsoport, ahol

R<sub>8</sub> hidrogénatomot vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilcsoportot jelent, cianocsoport, adott esetben mono- vagy dialkilezett, -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> általános képletű amino-karbonil-csoport, amelyben

R<sub>9</sub> és R<sub>10</sub> egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy C<sub>1</sub>-

-C<sub>4</sub>-alkilcsoportot jelent, vagy

adott esetben mono- vagy dialkilezett

-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> általános képletű aminocsoport, ahol

R<sub>11</sub> és R<sub>12</sub> egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilcsoportot jelent,

kizárva azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben

X<sub>3</sub> halogénatomot, alkil- vagy metil-tio-csoportot és

Y hidrogén-, halogénatomot vagy metilcsoportot jelent; vagy pedig

b) X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> egymástól függetlenül hidrogén-, halogénatomot, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil- vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxi-csoportot, és

Y hidrogén-, klóratomot vagy metilcsoportot jelent,

kizárva azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben X<sub>1</sub> és X<sub>2</sub> egyaránt hidrogénatomot jelent.

A találmány szerinti vegyületek szabad bázisok vagy farmakológiailag elfogadható savaddíciós sók formájában állíthatók elő.

Előnyben részesítjük azokat a vegyületeket, melyeknek általános képletében

R<sub>1</sub> hidrogénatomot vagy metilcsoportot és

R<sub>2</sub> propil- vagy izobutilcsoportot jelent.

A találmány szerinti vegyületek az 1. reakcióvázlat szerint állíthatók elő.

Az Y szubsztituenst hordozó (II) általános képletű 2-amino-piridint melegítés közben az X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> szubsztituenst viselő (III) általános képletű 2-bróm-etanonnal reagáltatjuk protonált oldószerben, mint alifás alkoholban, bázis, mint alkálifém-karbonát vagy -hidrogén-karbonát jelenlétében, vagy bázis nélkül. Az így kapott (IV) általános képletű imidazo[1,2-a]piridin-származékokat vízes formaldehidoldattal hidroximetilizzük például karbonsav típusú katalizátor, mint ecetsav jelenlétében. így (V) általános képletű alkoholt kapunk.

Az (V) általános képletű vegyület két lépésben a (IV) általános képletű imidazo[1,2-a]piridin-származékból is előállítható; az első lépésben formilezzük például oxalil-klorid és dimetil-formamid reagáltatása útján készített reagens segítségével. Hidrolízis után aldehidet kapunk, melyet a második lépésben önmagában ismert módon megfelelő (V) általános képletű alkohollá redukálunk, például alkilfém-bór-hidrid segítségével.

Ezután az (V) általános képletű alkoholt R<sub>2</sub>-CN általános képletű nitrillel reagáltatjuk savas közegben, például ecetsavban vagy kénsavban, 0-150 °C hőmérsékleten, függően a használt nitriltől. így hidrolízis után olyan (Ia) általános képletű vegyületet kapunk,

ahol  $R_1$  szükségszerűen hidrogénatomot jelent. Kivánt esetben e vegyületet ismert eljárásokkal alkilezhetjük például  $R_1$ -al általános képletű halogennel, alkálifémhidrid jelenlétében, alkalmas oldószerben, mint tetrahidrofuranban, és így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol  $R_1$  alkilcsoportot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek úgy is előállíthatók, hogy a (IV) általános képletű imidazo-piridint (VI) általános képletű amidál - ahol  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fenti - reagáltatjuk. A reakciót környezeti hőmérsékleten, lótmény kénsav jelenlétében, esetleg társoldószer, mint jégecet alkalmazásával hajtjuk végre.

Végül az (Ia) általános képletű vegyületek úgy is előállíthatók, hogy a (IV) általános képletű imidazo-piridint melegítés közben  $R_2$ -CN általános képletű nitrillel és paraformaldehiddel reagáltatjuk ecetsavas közegben, kénsav jelenlétében.

A hidrolízis után kapott (I) általános képletű vegyület kivánt esetben azután alkilezhető, a fentiek szerint.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  és/vagy Y aminocsoportot jelent, a megfelelő nitrált vegyületekből fémmel, mint vassal vagy cinkkel való redukcióval állíthatók elő protonált oldószerben vagy savban, mint etanolban vagy ecetsavban; a redukció ónszármazékokkal, mint ón(II)-kloriddal is végrehajtható.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  és/vagy Y alkil-amino- vagy dialkil-amino-csoportot jelent, úgy állítjuk elő, hogy a primer amint terciér bázis jelenlétében alkil-halogeniddal alkilezzük, vagy redukáló aminálást végzünk aldehiddel és alkálifém-bór-hidriddel semleges vagy savas protonált közegben. Magától értetődik, hogy ezek az aminált származékok közvetlenül állíthatók elő olyan (II) és (III) általános képletű vegyületekből, ahol  $X_3 = -NHR_5$  vagy  $-NR_6R_7$  és Y =  $-NR_{11}R_{12}$  általános képletű csoport, amint ezt a szintézis-vázlat mutatja.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol  $X_3$  és/vagy Y cianocsoportot jelent, úgy állíthatók elő, hogy az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben  $X_3$  és/vagy Y halogén-, különösen jódatomot jelent, cianidál, mint réz(II)-cianiddal reagáltatjuk szerves oldószerben, mint piridinben vagy dimetil-formamidban. E vegyületek közvetlenül is előállíthatók olyan (II) és (III) általános képletű vegyületekből kiindulva, ahol  $X_3$  és/vagy Y eleve cianocsoportot jelent, amint az 1. reakcióvázlatból látható.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol  $X_3$  és/vagy Y jelentése  $-CO_2R$  illetve  $-COOR_3$  általános képletű karboxilcsoport, úgy állítjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületeket, ahol  $X_3$  és/vagy Y cianocsoportot jelent, hidrogén-klorid-gázzal reagáltatjuk a megfelelő ROH vagy  $R_3OH$  általános képletű alkohol oldószerben, majd hidrolízist hajtunk végre. E vegyületek közvetlenül állíthatók elő olyan (II) és (III) általános képletű vegyületekből kiindulva, ahol  $X_3$  és/vagy Y eleve karboxilátcsoportot jelent, amint az 1. reakcióvázlat mutatja.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol  $X_3$  és/vagy Y karboxilátcsoportot jelent, a megfelelő (I) általános képletű vegyületek - ahol  $X_3$  és/vagy Y cianocsoportot jelent - savas hidrolízisével állíthatók elő. A hidrolízist például sósavas közegben, melegítés közben, adott esetben szerves társoldószer, mint ecetsav jelenlétében hajtjuk végre.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol  $X_3$  és/vagy Y  $-CONR_3R_4$  és/vagy  $-CONR_9R_{10}$  általános képletű csoportot jelent, klasszikus eljárással a megfelelő savak amidálása útján állíthatók elő, például az (I) általános képletű vegyületeket - ahol  $X_3$  és/vagy Y karboxilcsoportot jelent - karbonil-diimidazollal reagáltatva közömbös oldószerben, mint tetrahidrofuranban, majd a kapott közbenső imidazoliden *in situ* aminolízist hajtjuk végre  $R_3R_4NH$ - illetve  $R_9R_{10}NH$ - általános képletű amin segítségével, ahol  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_9$  és  $R_{10}$  a fentebb megadott jelentésű.

Az (I) általános képletű vegyületek, ahol  $X_3$  és/vagy Y jelentése  $-CONH_2$  csoport, a megfelelő nitrilek részleges hidrolízise útján, vagy a nitrileket hangyasavas közegben hidrogén-klorid-gázzal reagáltatva is előállíthatók.

A következő példák bemutatják néhány találmány szerinti vegyület előállítását. A mikroelemzések és az IR (infravörös) és az NMR (mágneses magrezonancia) spektrumok alátámasztják a kapott termékek szerkezetét.

#### 1. példa

N-[[2-(4-metil-fenil)-6-trifluor-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil]-N,3-dimetil-butánamid

1.1. 2-(4-Metil-fenil)-6-Trifluor-metil-imidazo[1,2-a]piridin

10 g (61,6 millimól) 2-amino-5-(trifluor-metil)-piridint 17,5 g (61,6 millimól) 1-bróm-2-(4-metil-fenil)-2-etanonnal elkeverünk 200 ml *n*-propanolban és az oldatot visszafolyatás közben forraljuk. A reakció lezajlása után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a lepárlási maradékhöz vizet adunk és lúgos pH eléréséig feles mennyiségű ammóniaoldattal kezeljük. Az imidazo-piridint diklór-metánnal kivonjuk és kromatográfiával tisztítjuk. 11,95 g (56%) fehér szilárd anyagot kapunk.

Olvadáspont = 187-188 °C.

1.2. 2-(4-Metil-fenil)-6-(trifluor-metil)-3-(hidroxil-metil)-imidazol[1,2-a]piridin

160 ml ecetsavat, 13,8 g (46,3 millimól) 1.1. példa szerint előállított imidazo-piridint 32 ml 37%-os vizes formaldehidoldatban oldunk. Az oldatot 3 óráig 60 °C-on tartjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A lepárlási maradékhoz 70 ml vizet, 21 ml nátronlúgoldatot és 260 ml diklór-metánt adunk. A kétfázisú keveréket 1 órán át keverjük, majd az oldhatatlan anyagot leszűrjük, acetonnal, majd éterrel mossuk és megszárítjuk. 6,17 g vart alkoholt kapunk (44%).

Olvadáspont = 216-218 °C.

1.3. N-[[2-(4-metil-fenil)-6-(trifluor-metil)-imidazol[1,2-a]piridin-3-il]-metil]-3-metil-butánamid

250 ml-es lombikba bemérünk 6,1 g (0,02 mól) alkoholt (előállítva a fenti 1.2. példa szerint) és 40 ml izovaleronitrilt. A szuszpenziót 100 °C-ig melegítjük és cseppenként hozzáadunk 5,7 ml tömény kénsavat. Minden reagens oldatba megy, majd csapadék válik ki. A keverékhez ezután jeget adunk és vízzel hígítjuk, ammóniaoldattal kezeljük pH > 8 eléréséig és az amidot diklór-metánnal extraháljuk.

5,9 g (80%) terméket kapunk.

Olvadáspont = 212-213 °C.

1.4. N-[[2-(4-metil-fenil)-6-(trifluor-metil)-imidazol[1,2-a]piridin-3-il]-metil]-N,3-dimetil-butánamid

1,23 g (25,6 millimól) nátrium-hidridet (50%-os olajos diszperzió) 40 ml tetrahidrofuranban szuszpendálunk és 2 ml dimetil-formamidot adunk hozzá. A keverékhez 60 ml tetrahidrofuránt és 5 g 1.3. példa szerint előállított 5 g amidot tartalmazó 3 ml dimetil-formamidot, valamint 1,6 ml metil-jodidot adunk. A keveréket a gázképződés megszűnéséig 1 órán át keverjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A lepárlási maradékhoz vizet adunk és a tercier amidot diklór-metánnal vonjuk ki. Szárítás után 5 g (96%) amidot kapunk.

Olvadáspont = 196-197 °C.

2. példa

N-[[2-(4-metil-fenil)-6-nitro-imidazol[1,2-a]piridin-3-il]-metil]-3-metil-butánamid

2.1. 2-(4-Metil-fenil)-6-nitro-imidazol[1,2-a]piridin

900 ml *n*-propanolt 81 g (0,38 mól) 1-brom-2-(4-metil-fenil)-2-etanonnal és 53 g (0,38 mól) 2-amino-5-nitro-piridinnel reagál-

tatunk. Az oldatot visszafolyatás közben forraljuk, miközben a reakció lefolyását vékonyrétegekromatográfiával követjük. A gázképződés megszűnése után az elegyet szárazra pároljuk. A maradékhoz vizet adunk és pH > 8 eléréséig ammóniaoldattal kezeljük. Az oldhatatlan anyagot leszűrjük, megszárítjuk és diklór-metánnal kezeljük. Az oldhatatlan részt etil-acetátból átkristályosítva az első sarzsot kapjuk. Ezután az anyalúgot a diklór-metánban oldódó anyaggal egyesítve a termék második sarzsját állítjuk elő. A két sarzsot külön-külön kromatográfia segítségével. Összesen 22 g (23%) sárga szilárd anyagot kapunk.

Olvadáspont = 205-206 °C.

2.2. 2-(4-Metil-fenil)-6-nitro-3-(hidroxil-metil)-imidazol[1,2-a]piridin

200 ml ecetsavhoz egymás után 14 g (0,056 mól) imidazo-piridint (előállítva a 2.1. példa szerint) és 45 ml 37%-os vizes formaldehidoldatot adunk. Az oldatot 60 °C-on 4 órán át melegítjük. A reakció lezajlása után az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, és a maradékot 76 ml vízzel, 25 ml nátronlúgoldattal és 310 ml diklór-metánnal kezeljük. E kétfázisú keveréket 1/2 óráig keverjük, majd fölös ammóniaoldattal kezeljük és még 1/2 óráig keverjük. Az oldhatatlan anyagot szűrővel összegyűjtjük, és vízzel, majd etil-acetáttal és éterrel mossuk. 11,5 g (73%) alkoholt kapunk.

Olvadáspont = 236-238 °C.

2.3. N-[[2-(4-Metil-fenil)-6-nitro-imidazol[1,2-a]piridin-3-il]-metil]-3-metil-butánamid

100 ml-es lombikba bemérünk 6,88 g (24,2 millimól) alkoholt (előállítva a 2.2 példa szerint) és 40 ml izovaleronitrilt, és az oldatot 100 °C-ra melegítjük. A kapott szuszpenzióhoz cseppenként 6,7 ml kénsavat adunk és addig keverjük, amíg két fázis képződik. A felső fázist eltávolítjuk és a maradékot jéggel kezeljük, majd vízzel hígítjuk és pH > 8-ig tömény ammóniaoldatot adunk hozzá. Az oldhatatlan anyagot leszűrjük, és diklór-metánnal, majd vízzel és acetonnal, végül éterrel mossuk.

6,29 g tiszta terméket kapunk.

A diklór-metán részleges lepárlása útján még 2,24 g termékhez jutunk. A két sarzsot egyesítjük és a terméket etil-acetátból átkristályosítjuk.

Olvadáspont = 239-241 °C.

3. példa

N-[[2-(4-Metil-fenil)-6-amino-imidazol[1,2-a]piridin-3-il]-metil]-3-metil-butánamid

25 ml etanolhoz 1 g (2,6 millimól) amidot (előállítva a 2.3. példa szerint) és 2,5 g ón(II)-kloridot adunk. A keveréket 70 °C-on 23 órán át melegítjük, majd szárazra pároljuk. A maradékhoz vizet és 1n ammóniaoldatot adunk és a terméket diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk. Kitermelés: 0,7 g. Olvadáspont = 245-247 °C.

#### 4. példa

N-[[6-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil]-N,3-dimetil-butánamid

4.1. 6-Metil-(4-trifluor-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin

210 ml 95% etanolhoz 24 g (0,077 mól) 1-brom-2-(4-trifluor-metil-fenil)-2-etanont, 8,4 g (0,077 mól) 2-amino-5-metil-piridint és 13 g nátrium-hidrogén-karbonátot adunk, és a szuszpenziót a gázfejlődés megszűnéséig visszafolyatás közben forraljuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, és a maradékhoz vizet és diklór-metánt adunk. A szerves fázist dekantáljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk. 18,4 g (78%) imidazo-piridint kapunk. Olvadáspont = 216-217 °C.

4.2. 6-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-3-hidroxi-metil-imidazo[1,2-a]piridin

230 ml ecetsavban feloldunk 18 g (65 millimól) imidazo-piridint (előállítva a 4.1. példa szerint) és 46 ml 37%-os vizes formaldehidoldatot. A kiindulási anyag eltűnéséig 60 °C-on tartjuk (a reakció lefolyását vékonyrétegkromatográfiával követjük), majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz 90 ml vizet, 29 ml nátronlúgoldatot és 360 ml diklór-metánt adunk és 1/4 óráig keverjük. Az oldhatatlan anyagot szűrővel összegyűjtjük, és vízzel, acetonnal és éterrel mossuk. 14 g (70%) alkoholt kapunk. Olvadáspont = 225-226 °C.

4.3 N-[[6-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil]-3-metil-butánamid

250 ml-es lombikba bemérünk 7 g (22,8 millimól) alkoholt (előállítva a 4.2. példa szerint) és 40 ml izovaleronitrilt. A szuszpenziót 100 °C-ig melegítjük és cseppenként 6,5 ml kénsavat adunk hozzá. Először minden reagens feloldódik, majd csapadék válik ki. A reakcióközeget jéggel, majd vízzel hígítjuk,

az oldat pH-ját >8-ra állítjuk be, végül 200 ml diklór-metánt adunk hozzá. A szerves fázist dekantáljuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk.

5 Szűrés és az oldószert lepárlása után 8 g (90%) amidot kapunk. Olvadáspont = 200-202 °C.

10 4.4. N-[[6-Metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil]-N,3-dimetil-butánamid

1,23 g (25,6 millimól) nátrium-hidridhez (50% olajos szuszpenzió) 40 ml tetrahidrofuránt és 2 ml dimetil-formamidot, 5 g szekunder amidot (előállítva a 4.3. példa szerint) és 63 ml tetrahidrofurán/dimetil-formamid (95:5) elegyben oldott 1,6 ml mezil-jodidot adunk. A gázkepződés megszűnése után a keverést 1 óráig folytatjuk, majd 1 ml metanol adunk az elegyhez. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a maradékhoz vizet adunk és a tercier amidot diklór-metánnal vonjuk ki. 4,5 g (87%) tercier amidot kapunk. Olvadáspont = 129-130 °C.

#### 5. példa

Etil-4-(6-metil-3-[(1/3-metil-butiril)-amino]-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzoát

35 5.1. Etil-4-(6-Metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzoát

1 liter etanolhoz 67 g (0,62 mól) 2-amino-5-metil-piridint, 86 g (1,02 mól) nátrium-hidrogén-karbonátot és 143 g (0,527 mól) etil-4-(2-brom-acetil)-benzoátot adunk. A keveréket 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk, 19 órán át állni hagyjuk, a képződött szilárd anyagot szűrővel összegyűjtjük, bő vízzel mossuk és megszáritjuk. Diklór-metán-metanol elegyből átkristályosítjuk. Olvadáspont = 228-230 °C.

5.2. Etil-4-[3-(hidroxi-metil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzoát

200 ml ecetsavhoz egymás után hozzáadunk 31 g (0,1 mól) benzoátot (az 5.1. példa szerint előállítva) és 81 g (1 mól) 37%-os vizes formaldehidoldatot. Néhány órán át keverjük, majd az ecetsavat lepároljuk. A maradékhoz vizet, majd lúgos pH eléréséig folós mennyiségű ammónium-hidroxid-oldatot adunk. A szilárd anyagot diklór-metánnal extraháljuk és diklór-metán-éter elegyből átkristályosítjuk. Olvadáspont = 157-159 °C.

65 5.3. Etil-4-(6-Metil-3-[(3-metil-butiril)-amino-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzoát

20 ml izovaleronitrilt és 5 g (0,016 mól) alkoholt (előállítva az 5.2. példa szerint) elegyítünk, majd cseppenként 4 ml tömény kénsavat adunk hozzá és a reakciókeveréket 100 °C-on addig melegítjük, amíg két fázis képződik. Az alsó fázist 100 g jéggel kezeljük, vízzel hígítjuk, vagy lúgos pH-ig ammóniaoldatot adunk hozzá. Az amidot diklór-metánnal extraháljuk és kromatográfiával tisztítjuk. Fehér szilárd anyagot kapunk. Kitermelés: 4,6 g.

Olvadáspont = 230-231 °C.

#### 6. példa

N-[[6-metil-2-(4-(piperidin-1-il)-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil]-N,3-dimetil-butánamid

6.1. 6-Metil-(4-nitro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin

200 ml 95%-os etanolban 59,5 g (0,2 mól) 1-bróm-2-(4-nitro-fenil)-2-etanont, 21,6 g (0,2 mól) 2-amino-5-metil-piridint és 34 g nátrium-hidrogén-karbonátot reagáltatunk. Az elegyet 3 óráig visszafolyatás és keverés közben forraljuk, majd a reakcióelegyet lehűtjük és az etanolt csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 70 °C-on 3-órán át 700 ml vízzel keverjük, az oldhatatlan anyagot leszűrjük, 50 ml etanollal, majd éterrel mossuk és megszáritjuk. 43,6 g imidazo-piridint kapunk.

Olvadáspont = 237-239 °C.

6.2. 6-Metil-2-(4-nitro-fenil)-3-hidroxi-metil-imidazo[1,2-a]piridin

700 ml jégcehez 50 g (0,2 mól) imidazo-piridint (a 6.1. példa szerint előállítva) és 140 ml 37%-os vizes formaldehidoldatot adunk, és az oldatot 3 órán át 60 °C-on melegítjük. Utána az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a maradékhoz vizet adunk, pH > 8-ig ammóniaoldatot adunk hozzá, majd vízzel és diklór-metánnal összerázzuk. Az oldhatatlan anyagot szűrővel elválasztjuk és éterrel mossuk. Metanol és etanol elegyből átkristályosítjuk.

36 g (64%) terméket kapunk.

Olvadáspont = 237-238 °C.

6.3 N-[[6-metil-2-(4-nitro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil]-3-metil-butánamid

2 g alkoholt (7,6 millimól) (előállítva a 6.2. példa szerint) tartalmazó 20 ml izovaleronitrilhez cseppenként, keverés közben 0,8 ml tömény kénsavoldatot adunk. Utána a szuszpenziót két fázis kialakulásáig melegítjük. A folyékony felüliszót eltávolítjuk, a visszamaradó részt hidrolizáljuk, majd

pH > 8-ig feleslegben ammóniaoldatot adunk hozzá. Az oldhatatlan anyagot diklór-metánnal extraháljuk. Szárítás, szűrés és az oldószert lepárlása után 9,10 g (88%) szekunder amidot kapunk.

Olvadáspont = 221-222 °C.

6.4 N-[[6-Metil-2-(4-nitro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil]-N,3-dimetil-butánamid

1,83 g (0,076 mól) nátrium-hidrid (50%-os, olajban) és 50 ml tetrahydrofuran-dimetil-formamid (95:5) szuszpenziójához 7 g (0,019 mól) amidot (előállítva a 6.3. példa szerint) tartalmazó 85 ml tetrahydrofuran-dimetil-formamid (95:5) elegyet és 2,4 ml metil-jodidot adunk. A szuszpenziót a gázfejlődés megszűnése után 1 órán át keverjük. A nátrium-hidrid-felesleget metanollal elbontjuk, majd az oldószereket csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékhoz vizet és diklór-metánt adunk. A szerves fázist dekantáljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A kapott szilárd anyagot oszlopkromatográfiával, majd etil-acetát-ciclohexán elegyből való átkristályosítással tisztítjuk.

4,7 g (65%) terméket kapunk.

Olvadáspont = 157-159 °C.

6.5 N-[[6-metil-2-(4-amino-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil]-N,3-dimetil-butánamid

100 ml abszolút etanolban 3,5 g (14,4 millimól) amidot (előállítva a 6.4. példa szerint) 3,42 g vaspórral és 6 g ecetsavval reagáltatunk. A szuszpenziót visszafolyatás közben 4,5 óráig forraljuk, majd lehűtjük. Az etanolt és az ecetsavat lepároljuk csökkentett nyomáson, a maradékhoz 350 ml vizet adunk és terméket diklór-metánnal extraháljuk. Kromatográfiával való tisztítás után 4,4 g (87%) terméket kapunk.

Olvadáspont = 178-179 °C.

6.6 N-[[6-Metil-2-(4-piperidin-1-il)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil]-N,3-dimetil-butánamid

250 ml-es lombikba egymás után bemerünk 1,7 g (4,85 millimól) amidot (előállítva a 6.5. példa szerint), 120 ml vizmentes toluolt, 0,56 g (2,43 millimól) 1,5-dibróm-pentánt és 0,75 g (5,8 millimól) etil-dizopropil-amint. A keveréket 13 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. Az olajos maradékot közvetlenül kromatográfiával tisztítjuk.

Sárgás olajat kapunk, melyből izopropil-alkohol és éter keverékével 0,71 g hidrokloridot állítunk elő.

Olvadáspont = 116-118 °C.

## 7. példa

N-{{6-Metil-2-(4-dietil-amino-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-metil}-N,3-dimetil-butánamid

Lombikban argongáz alatt 0,6 g (1,3 millimól) acetaldehidet tartalmazó 25 ml metanolban 1,3 g (3,7 millimól) amidot (előállítva a 6.5. példa szerint) oldunk. Az oldathoz 8 ml metanolban oldott 0,5 g (7,9 millimól) nátrium-ciano-bór-hidridet és 0,55 g (3,9 millimól) cink-kloridot adunk.

1 órás reagáltatás után hozzáadunk 0,5 ml ecetsavat, környezeti hőmérsékleten a keverést 2 óráig, és 50 °C-on éjszakán át folytatjuk. Utána a reakciókeverékhez 20 ml 0,1 n nátronlúgoldatot adunk és az oldószerket csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, dekantáljuk és szárítjuk.

Az oldószer lepárlása után a kapott terméket kromatográfiával tisztítjuk.

0,23 g olajat kapunk, melyből izopropil-alkohol és éter eleggyel 0,18 g dihidrokloridot állítunk elő.

Olvadáspont = 158-160 °C.

## 8. példa

N-{{2-(3,4-Dimetil-fenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-metil}-N,3-dimetil-butánamid

8.1. 2-(3,4-Dimetil-fenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin

400 ml 95%-os etanolban oldott 42 g (0,188 mól) 1-(3,4-dimetil-fenil)-2-bróm-etanonhoz 20,5 g (0,188 mól) 2-amino-5-metil-piridint és 32 g (0,381 mól) nátrium-hidrogén-karbonátot adunk. A szuszpenziót visszafolytatás közben 6 óráig forraljuk, majd lehütjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot vízzel mossuk, majd éter-etanol eleggyel, éter-aceton eleggyel, végül éterrel kezeljük.

Sárga port kapunk, amely eléggé tiszta a szintézis folytatásához.

Olvadáspont = 157-160 °C.

8.2. 2-(3,4-Dimetil-fenil)-6-metil-3-(hidroxi-metil)-imidazo[1,2-a]piridin

13,5 g (0,057 mól) imidazo-piridint (előállítva a 8.1. példa szerint) 20 ml 37%-os vizes formalinoldatot tartalmazó 80 ml ecetsavban oldunk. Az oldatot 4 órán át 55 °C-on tartjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz vizet adunk, majd főlös mennyiségű ammóniaoldattal meglúgosítjuk. A kapott szuszpenziót 200 ml diklór-metán je-

lenlétében 24 óráig keverjük, majd az oldhatatlan anyagot üvegszűrőn átszűrjük és vízzel, majd éterrel mossuk.

Vákuumban való szárítás után fehér

5 amorf port kapunk.

Olvadáspont = 209-210 °C.

8.3. N-{{2-(3,4-Dimetil-fenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-metil}-3-metil-butánamid

3,5 g (13,1 millimól) fentebb kapott alkoholt tartalmazó 20 ml izovaleronitril-oldathoz lassan, cseppenként 3,5 ml tömény kénsavat adunk. Környezeti hőmérsékleten 1,5 óráig, majd 110 °C-on 2 óráig keverjük. A szuszpenziót lehütjük, 100 g jéggel, majd lúgos pH eléréséig főlös ammóniaoldattal kezeljük. Az oldhatatlan anyagot diklór-metánnal extraháljuk és szilikagél-kromatográfiával tisztítjuk. (Ia) általános képletű szekunder amidot kapunk viszkózus olaj formájában, melyből hidrokloridot állítunk elő.

Olvadáspont = 217-218 °C.

8.4. N-{{2-(3,4-Dimetil-fenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-metil}-N,3-dimetil-butánamid

30 1,16 g nátrium-hidrid (2,4 millimól) (50%-os, olajban) és 1,26 ml (2,87 g, 2 millimól) jód-metánt tartalmazó 20 ml tetrahidrofurán szuszpenziójához 3,53 g (0,001 mól) fentebb kapott szekunder amidot adunk 35 ml tetrahidrofuránban oldva. 5 órán át keverjük. A szuszpenzióhoz 1 ml metanolt adunk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot vízben oldjuk, az oldhatatlan anyagot diklór-metánnal extraháljuk és szilikagél-kromatográfiával tisztítjuk. 0,25 g terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 103-104 °C. Ebből 0,19 g hidroklorid állítható elő, amely 162,5-163,5 °C-on olvad.

## 9. példa

N-{{2-(3,4-Dimetil-fenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-metil}-N-metil-butánamid

9.1. N-{{2-(3,4-Dimetil-fenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-metil}-butánamid

55 A 8.2. példa szerint kapott alkohol 6 g-ját (0,022 mól) 50 ml butironitrilben szuszpendáljuk, majd lassan 6 ml tömény kénsavat adunk hozzá. A keveréket környezeti hőmérsékleten 1 1/2 óráig keverjük, majd 1/2 óráig 140 °C-on melegítjük. Lehűlés után az alsó fázishoz jeget adunk és a felülúszót eltávolítjuk. A gumyszerű anyag teljes feloldódása után az oldatot ammóniaoldattal erősen meglúgosítjuk. Az oldhatatlan anyagot diklór-me-

tánnal extraháljuk és ciklohexán-etil-acetát elegyből átkristályosítjuk.

Ia általános képletű szekunder amidot kapunk, melyből hidrokloridot állítunk elő.

Olvadáspont = 219-220 °C.

9.2. N-{{2-(3,4-Dimetil-fenil)-6-metil-imidazol[1,2-a]piridin-3-il}-metil}-N-metil-butánamid

1,19 g nátrium-hidrid (50%-os, olajban) és 1,29 ml (2,95 g 20,8 millimól) jód-metánt tartalmazó vízmentes tetrahidrofurán (20 ml) szuszpenziójához 3,49 g (10,4 millimól) fentebb kapott amidot adunk. A reakcióközeget 30 ml tetrahidrofuránnal hígítjuk. 2 órai keverés és 1 ml metanol hozzáadása után az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz vizet adunk és az oldhatatlan anyagot diklór-metánnal extraháljuk, majd szilikagélen kromatografáljuk. A kapott, 2,3 g tömegű olajból 1,75 g hidrokloridot állítunk elő.

Olvadáspont = 181,5-182 °C.

#### 10 példa

N-{{6-Dimetil-amino-2-(4-metil-fenil)-imidazol[1,2-a]piridin-3-il}-metil}-N,3-dimetil-butánamid

10.1. N-{{6-Dimetil-amino-2-(4-metil-fenil)-imidazol[1,2-a]piridin-3-il}-metil}-3-metil-butánamid

83 ml tetrahidrofuránhoz 8 ml (2,6 millimól) 3M kénsavoldatot és 6 ml (0,072 mól) 40%-os vizes formalinoldatot adunk. Az oldathoz a 3. példa szerint előállított amin 3 g-ját adjuk és a keveréket 20 percig keverjük. Jeges furdón lehűtjük és 3,12 g (82,6 millimól) nátrium-bór-hidridet adunk hozzá kis részletekben.

Az oldat pH-jának 4 körüli értéken kell lennie, szükség esetén 3M kénsavat adunk hozzá. A reakció lezajlása után az elegyet vizes kálium-karbonát-oldattal kezeljük és a terméket diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist mossuk és szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk, majd éterben oldjuk. 2,3 g (53%) szilárd anyagot kapunk.

Olvadáspont = 173-175 °C.

10.2. N-{{6-Dimetil-amino-2-(4-metil-fenil)-imidazol[1,2-a]piridin-3-il}-metil}-N,3-dimetil-butánamid

0,526 g (10,9 millimól) nátrium-hidrid 50%-os olajos szuszpenzióját 20 ml tetrahidrofurán és 2 ml dimetil-formamid elegyében szuszpendáljuk, és hozzáadunk 2 g (5,4 millimól) 10.1. példa szerint előállított amidot és 25 ml tetrahidrofurán és 2,5 ml dimetil-for-

mamid elegyében oldott 1,56 g (10,9 millimól) metil-jodidot. A gázképződés megszűnése után a keverést 1 órán át folytatjuk, majd a nátrium-hidrid fölöslegét 1 ml metanol hozzáadása útján elbontjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a maradékhoz vizet adunk és a tercier amidot diklór-metánnal extraháljuk. A terméket „flash” kromatográfiával oszlopon tisztítjuk, hidrokloridsót állítunk elő, melyet metil-etil-ketonból átkristályosítunk. 0,6 g (27%) sót kapunk.

Olvadáspont = 200-202 °C.

#### 11. példa

3-{{(3-Metil-butiril)-amino}-metil}-2-(4-metil-fenil)-6-ciano-imidazol[1,2-a]piridin

100 ml dimetil-formamidhoz 3,7 g (0,041 mól) réz-cianidot és 19 g (0,041 mól) N-{{6-jód-2-(4-metil-fenil)-imidazol[1,2-a]piridin-3-il}-metil}-N,3-dimetil-butánamidot (előállítva a 0 172 096 számú európai szabadalmi leírás szerint) adunk. A keveréket 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékhoz vizet adunk és diklór-metánt adunk, és a keveréket ammóniaoldattal kezeljük. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószert lepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk és pentánban oldjuk. 14,4 g (96%) fehér szilárd anyagot kapunk.

Olvadáspont = 151-153 °C.

#### 12. példa

3-{{(3-Metil-butiril)-amino}-metil}-2-(4-metil-fenil)-6-karbamoil-imidazol[1,2-a]piridin

36 ml hangyasavhoz hozzáadunk 3,6 g (0,01 mól) 11. példa szerint előállított nitrilt, majd környezeti hőmérsékleten száraz hidrogén-kloridgázt vezetünk bele a nitril teljes átalakulásáig. A reakció lezajlása után az oldatot 200 ml vízbe öntjük, ammóniaoldatot adunk hozzá és az amidot diklór-metánnal extraháljuk. Metil-etil-ketonból átkristályosítjuk. 2,4 g (64%) amidot kapunk.

Olvadáspont = 231-233 °C.

#### 13. példa

6-Etoxi-karbonil-3-{{N-metil-N(3-metil-butiril)-amino}-metil}-2-(4-metil-fenil)-imidazol[1,2-a]piridin

36 ml abszolút etanolhoz 3,6 g (0,01 mól) 11. példa szerint előállított nitrilt adunk, majd néhány órás keverés közben az oldatot hidrogén-kloridgázzal telítjük. Ezután az ol-

datot 5 órán át vízzel kezeljük, és nátrium-hidrogén-karbonáttal meglúgosítjuk. Az észtert diklór-metánnal extraháljuk és oszlop-kromatográfiával tisztítjuk. 1,53 g (38%) fehér szilárd anyagot kapunk.

Olvadáspont = 158-160 °C.

#### 14. példa

3-[[N-metil-N-(3-metil-butiril)-amino]-metil]-2-(4-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-karbonsav

35 ml ecetsav és 35 ml tömény sósavoldat elegyéhez 7,2 g (0,02 mól) 11. példa szerint előállított nitrilt adunk. Az oldatot néhány óráig visszafolyatás közben forraljuk, majd lehűtjük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot vízben oldjuk és ecetsavval pH 5-re állítjuk be. A csapadékot szűréssel elválasztjuk, vízzel, majd acetonnal mossuk és megszáritjuk. Metanolból átkristályosítjuk. 6,5 g (85%) savat kapunk.

Olvadáspont = 227-229 °C.

#### 15. példa

6-(N-Metil-karbamoil)-3-[[N-metil-(3-metil-butiril)-amino]-metil]-2-(4-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin

Argongázzal átöblített lombikba bemérünk 1,6 h (4,2 millimól) 14. példa szerint előállított savat, 0,82 g (5 millimól) karbonil-diimidazol és 20 ml vízmentes tetrahydrofuránt. Az oldatot 40 °C-on 1 óráig keverjük, majd lehűtjük és száraz metil-amin-gázzal telítjük. A keverést éjszakán át folytatjuk, majd az oldószert lepároljuk. A maradékhoz vizet és diklór-metánt adunk, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószert lepároljuk. A maradékot kromatográfiával tisztítjuk. 0,94 g (57%) amidot kapunk.

Olvadáspont = 183-185 °C.

#### 16. példa

6-(N,N-Dimetil-karbamoil)-3-[[N-metil-(3-metil-butiril)-amino]-metil]-2-(4-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin

Argongázzal átöblített lombikba bemérünk 1,6 g (4,2 millimól) 14. példa szerint előállított savat, 0,82 g (5 millimól) karbonil-diimidazol és 20 ml vízmentes tetrahydrofuránt. A szuszpenziót 40 °C-on 2 órán át melegítjük, majd lehűtjük és dimetil-amin-gázzal telítjük. A reakció lezajlása után az olda-

tot csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékhoz vizet és diklór-metánt adunk. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk és az oldószert lepároljuk. A maradékot oszlop-kromatográfiával tisztítjuk. 0,89 g (52%) amidot kapunk.

Olvadáspont = 134-136 °C.

#### 17. példa

4-(6-Metil-3-[(3-metil-butiril)-amino-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzonitril

17.1. 4-(6-Metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzonitril

1,2 liter 95% etanolhoz 70 g (0,647 mól) 5-metil-2-piridin-amint, 115 g (0,647 mól) 4-(2-bróm-acetil)-benzonitrilt és 110 g (1,294 mól) nátrium-hidrogén-karbonátot adunk. A szuszpenziót 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd leszűrjük és szárazra pároljuk. A maradékhoz vizet és diklór-metánt adunk. A szerves fázist elválasztjuk és az oldószert lepároljuk. A maradékot éterben eldjük. 107 g (71%) imidazo-piridint kapunk.

Olvadáspont = 228-230 °C.

17.2. 4-[6-Metil-(3-hidroxi-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzonitril

2 literes háromnyakú lombikba bemérünk 70 g (0,3 mól) 17.1. példa szerint előállított imidazo-piridint, 1,5 liter ecetsavat és 210 ml 37%-os vizes formaldehidoldatot. A keveréket 3 órán át keverjük, majd az ecetsavat és a vizet lepároljuk. A maradékhoz vizet és diklór-metánt adunk, majd fölös ammóniaoldattal kezeljük. A kivált csapadékot leszűrjük, acetonnal mossuk és vákuumban megszáritjuk. 52 g (66%) alkoholt kapunk.

17.3. 4-(6-Metil-3-[(3-metil-butiril)-amino-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzonitril

250 ml-es lombikba bemérünk 500 ml izovaleronitrilt, 50 g (0,189 mól) 17.2. példa szerint előállított alkoholt, majd gyorsan 57 ml tömény kénsavat adunk a keverékhez. A szuszpenziót két folyékony fázis képződéséig melegítjük. A kétfázisú elegyet jég segítségével hidrolizáljuk, majd fölös mennyiségű ammóniaoldattal kezeljük. A képződött csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk és vákuumban megszáritjuk. Oszlop-kromatográfiával tisztítjuk. 24 g (37%) terméket kapunk.

Olvadáspont = 231-233 °C

60 A következő táblázat néhány találmány szerinti vegyület szerkezetét és fizikai tulajdonságait mutatja.

65

## I általános képlet

Vegyület	Y	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	O.p. (°C)
1 (1.3. pd)	CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	212-213
2 (1.4. pd)	CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	196-197
3	CF <sub>3</sub>	H	H	SCl <sub>3</sub>	H	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	231-232
4	CF <sub>3</sub>	H	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	180-182
5 (2.3. pd)	NO <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	239-241
6 (3. pd)	NH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	245-247
7 (4.3. pd)	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	200-202
8 (4.4. pd)	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	129-130
9 (5.3. pd)	CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	230-231
10 (6.6. pd)	CH <sub>3</sub>	H	H	a képlet	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	116-118
11	CH <sub>3</sub>	H	H	b képlet	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	137.5-138
12 (7. pd)	CH <sub>3</sub>	H	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	158-160**
13	CH <sub>3</sub>	H	H	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	173-174
14	CH <sub>3</sub>	H	H	c képlet	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	153-154**
15	NHCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	252-254
16 (10. pd)	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	173-175
17	CH <sub>3</sub>	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	146-147*
18	CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	124-125
19	CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	84-85
20	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	185-186
21	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	94.5-95
22	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	165-166*
23	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	129-129.5
24 (9.2. pd)	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	181.5-182*
25	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	111-112*
26 (8.4. pd)	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	162.5-163.5*
27	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	168-168.5*
28	Cl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	124.5-125
29	CH <sub>3</sub>	Cl	H	Cl	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	160-161
30	CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	160-161
31	CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	154-155
32	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	178-179
33	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	141-142
34	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	187.5-188.5*
35	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	160-161
36 (9.1. pd)	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	219-220*
37	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	166-167
38 (8.3. pd)	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	217-218*
39	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	200-201*
40	Cl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	154.5-155
41	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	146.5-147
42	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	136-137*
43	NHCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	175-177
44 (10.2. pd)	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	200-202*
45 (11. pd)	CN	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	151-153
46 (12. pd)	CONH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	231-233
47 (13. pd)	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	158-160
48 (15. pd)	CONHCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	183-185
49 (14. pd)	CO <sub>2</sub> H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	227-229
50 (16. pd)	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	134-136
51 (17.3)	CH <sub>3</sub>	H	H	CN	H	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	231-233
52	CH <sub>3</sub>	H	H	CN	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	147-149
53	CH <sub>3</sub>	H	H	CONH <sub>2</sub>	H	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	271-272
54	CH <sub>3</sub>	H	H	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	225-227
55	CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	113-115
56	CH <sub>3</sub>	H	H	CONHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	189-190
57	CH <sub>3</sub>	H	H	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	116-118
58	CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	240-242

\* = hidroklorid

\*\* = dihidroklorid

A találmány szerinti vegyületeken farmakológiai próbákat hajtottunk végre, amelyek terápiás hatékonyságukat igazolták.

#### *Héveny mérgezőképesség*

Egéren határozzuk meg intraperitoneális úton. Az LD<sub>50</sub>-értékek magasabbak 500 mg/kg-nál.

#### *Cardiazol<sup>®</sup>-al indukált klónusos rángások antagonizálása egérenél*

A próbát Goodman és munkatársai (J. Pharm. Exp. Ther. 108, 168-176 /1953/) szerint hajtjuk végre. Az egerek vizsgálandó vegyületeket, vagy csak oldószert kapnak 50 perccel (ip.) 35 mg/kg Cardiazol<sup>®</sup> iv. injekciója után. Ezután az állatokat 1 órán át megfigyelés alatt tartjuk és minden csoportnál feljegyezzük a klónusos rángásokat mutató egerek százalékát (100% klónusos rángás és 10-20% tónusos rángás a kontroll állatoknál).

Minden dózisa kiszámítjuk a kontroll állatokhoz viszonyított védelem százalékát, aminek alján grafikusan meghatározható az ED<sub>50</sub>-érték, vagyis az a dózis, amely az állatok 50%-át megvédi a Cardiazol<sup>®</sup> görcsképző hatásától. A találmány szerinti vegyületek ED<sub>50</sub>-értékei 0,1 és >30 mg/kg közé esnek.

#### *Mesterségesen lélegeztetett kurarizált patkányok elektrokortikogramjára gyakorolt hatás*

A vegyületek nyugtató vagy altató hatását a patkányok elektrokortikogramjára gyakorolt hatásuk megfigyelése útján határozzuk meg Depoortere H. (Rev. E.E.G. Neurophysiol. 10/3, 207-214 /1980/) és Depoortere H. és Decobert M. (J. Pharmacol. /Paris/ 14/2, 195-265 /1983/) módszerével.

A vizsgálandó vegyületeket ip. úton 1-től 30 mg/kg-ig terjedő dózisokban alkalmazzuk.

A vegyületek alvási jeleket váltanak ki 0,01-30 mg/kg dózisokban.

#### *Nátrium-4-hidroxi-butiráttal indukált „álmom” időtartamára kifejelt hatás*

E hatást a nátrium-4-hidroxi-butiráttal (GHB) kiváltott „álmom” idejének befolyásolása alapján határozzuk meg kurarizált patkányon.

200 ± 20 g-os him Charles River patkányokat használunk. Alloferin 1 mg/kg ip. dózisával kurarizált patkányokat mesterségesen lélegeztetünk az orrukra helyezett maszk segítségével (légzési frekvencia = 50/min; belélegzett térfogat = 14 ml).

A nyelvcsövet előzetesen lekötöttük, hogy elkerüljük a levegőnek a gyomorba való jutását.

A homlok-koptyafalcsoni és nyakszirti agykéreg-elektrodok lehetővé teszik az elektrokortikográfiás aktivitás regisztrálását 6 mm/sec sebességgel működő Grass-féle poligráf (79 P modell) segítségével.

Az állatokat helyi érzéstelenítés alatt (2% xilokain) készítjük elő. A kísérlet teljes ideje alatt állandó hőmérsékleten (37,5 °C) tartjuk őket. A patkányok előkészítése után 10 perccel 200 mg/kg nátrium-4-hidroxi-butirátot fecskendezünk be farki vénájukba.

A nátrium-4-hidroxi-butirát beadása után 3 perc múlva 10 mg/kg vizsgálandó vegyületet adunk be ip. úton.

A jeleket a GHB injekciója után 75 percen át 15 perces periódusokban értékeljük. Ezen elemzési idő alatt meghatározzuk az „álmom” teljes időtartamát. Egy 15 állatból álló standard sorozat lehetővé teszi a „GHB-álmom” tartamának pontos meghatározását.

Az eredmények statisztikus elemzését Mann-Whitney-féle „U” próbával hajtjuk végre.

Egyes vegyületek csökkentik a GHB hatását (40%-ig csökkentik az álmom idejét 10 mg/kg dózisonál), míg más vegyületek potenciózzák ezeket a hatásokat (25%-ig fokozzák az álmom idejét 10 mg/kg dózisonál). Az is megállapítható, hogy a hatások ellentétesek lehetnek attól függően, hogy a vegyületeket nagy vagy kis dózisokban alkalmazzuk.

#### *Ital-konfliktus próba patkányon*

E próbát Vogel J. R., Beer B. és Clody D.E. írta le (Psychopharmacologia 21, 1-7 /1971/).

Wistar (IFFA Credo) patkányokat használunk. Az ivóvizet a próba előtt 24 órával megvonjuk az állatokról. A próba napján, a találmány szerinti vegyületekkel való ip. kezelés után 30 perc múlva minden patkányt rácsos, villamosítható fenékű, áttetsző műanyag ketrecbe (24 x 20 x 21 cm) teszünk. Az ivóvizet a ketrec egyik falából 2 cm-re benyúló, a ketrec aljától 3 cm-re elhelyezett pipetta segítségével adagoljuk.

16-90 másodperces keresés után az állat megtalálja a pipettát és inni kezd. 20 nyelvcsapás után (OMNITECH anxiométerrel regisztrálva) a patkánynak a nyelv szintjén 0,07 mA erősségű villamos sokkot adunk le (anxiométer által), amely megszűnik, amikor a patkány elengedi a pipettát. Az első sokk leadását 3 perces időszak követi, mely alatt az állat minden 20 nyelvcsapás után egy sokkot kap; ez az állat ivásának megszűnéséig, vagy a 3 perces időtartam végéig tart.

E kísérleti körülmények között a kontroll állatok átlagosan 3-6 sokkot kapnak. Feljegyezzük a kezelt állatoknak leadott sokkok számát és Dunett-próba segítségével összehasonlítjuk a kontroll állatokéval. Így meghatározzuk az EDM-értéket, azaz a legkisebb hatásos dózist, amely az állat által ka-

pott sokkok számát szignifikánsan növelő első dózist felel meg, összehasonlítva a kontrollokkal. Az EDM-érték 1-100 mg/kg közé esik ip. adás esetén.

#### Fájdalomcsillapító hatás

E hatást a Koster és munkatársai által leírt próbával határozzuk meg (egéren ecetsavval végzett „writhing test”, Fed. Proc. 18, 412 /1959/).

Éjszakán át éheztetett egereknek orálisan adjuk be a vizsgálandó vegyületet Tween-80-nal készült 1% oldat formájában, 0,2 ml per 20 g testsúly mennyiségben; 30 perc múlva ecetsavat adunk ip. úton az állatoknak karboxi-metil-cellulóz és Tween-80 elegyével készült 0,6% oldat formájában, 10 ml/testsúlykg mennyiségben. 15 percen át feljegyezzük az összes vonaglások számát.

Meghatározzuk a kontroll csoportra vonatkoztatott védelem százalékát és grafikus úton kiszámítjuk az ED<sub>50</sub>-értéket (az állatok 50%-át megvédő dózist).

A találmány szerinti vegyületek ED<sub>50</sub>-értéke 5-50 mg/kg orális adagolás esetén.

#### Stressz-fekély

Senay és Levine eljárását alkalmazzuk (Proc. Soc. Exp. Biol. 124, 1221-1223 /1967/, Peptic Ulcers) 180-210 g súlyú nőstény Wistar patkányokon, melyeket 20 órán át éhez-tettünk és rendszertelenül csoportosítottunk.

Az állatokat 20 x 5 cm méretű hengeres dobozokban immobilizáljuk, majd 2-4 °C hőmérsékletű hideg szobában helyezzük el őket. A vizsgálandó vegyületeket 10, 30 és 100 mg/kg dózisokban közvetlenül az immobilizálás előtt perorálisan alkalmazzuk, a kontroll patkányok csak placebót kapnak. 2 óra múlva az állatokat kloroform belélegeztetése útján megöljük.

A gyomrokat kiemeljük és megállapítjuk a fekélyképződés fokát.

A találmány szerinti vegyületek jelentősen csökkentik a stressz-fekélyek kialakulását 0,1-10 mg/kg dózisokban, orális úton.

E különböző próbák eredményei azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek szorongásoldó, altató, görcsoldó, fájdalomcsillapító és stressz-fekélyellenes tulajdonságokkal rendelkeznek. A találmány szerinti vegyületek szorongásos állapotok, alvászavarok és más neurológiai és pszichiatríai betegségek, éberség-zavarok kezelésére, a geriátriában különösen agy-érrendszeri károsodásoknak és agyi szklerózisnak tulajdonítható viselkedéscélbeli zavarok, valamint koponyasérülések okozta emlékezetkihagyások és metabolikus encefalopátiák kezelésére, valamint fájdalomcsillapításra és stressz-fekélyek kezelésére használhatók.

A találmány szerinti vegyületeket orális vagy parenterális adagolásra alkalmas bár-

mely formában, például tabletták, drazsék, kocsonyaszerű pirulák, iható vagy injektálható oldatok és hasonlóak alakjában alkalmazhatjuk, megfelelő segédanyagokkal összekeverve.

A napi adag 0,1-500 mg lehet.

#### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek - ahol

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilcsoport,

R<sub>2</sub> jelentése egyenes vagy elágazó láncú C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilcsoport, és

a) X<sub>1</sub> és X<sub>2</sub> egyaránt hidrogénatomot jelent,

X<sub>3</sub> halogénatomot vagy C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkilcsoportot, metil-lío-, trifluor-metil-csoportot, adott esetben észterezett, -COOR általános képletű karboxilcsoportot - ahol

R jelentése hidrogénatom vagy C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilcsoport -,

cianocsoportot, adott esetben mono- vagy dialkilezett,

-CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> általános képletű amino-karbonil-csoportot - ahol

R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> egymástól függetlenül hidrogénatomot, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilcsoportot jelent -,

-NHR<sub>5</sub> általános képletű alkil-amino-csoportot - ahol

R<sub>5</sub> jelentése C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilcsoport -, vagy

-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> általános képletű dialkil-amino-csoportot - ahol

R<sub>6</sub> és R<sub>7</sub> egymástól függetlenül C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilcsoportot jelent, vagy együtt

egy -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- általános képletű láncot alkotnak, ahol

Z jelentése vegyértékkötés, oxigénatom vagy metilcsoport - jelent, és

Y jelentése hidrogén-, halogénatom vagy nitro-, metil-, trifluor-metil-, adott esetben észterezett, -COOR<sub>8</sub> általános képletű karboxilcsoport, ahol

R<sub>8</sub> hidrogénatomot vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilcsoportot jelent,

cianocsoport, adott esetben mono- vagy dialkilezett, -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> általános képletű amino-karbonil-csoport, amelyben

R<sub>9</sub> és R<sub>10</sub> egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilcsoportot jelent, vagy

adott esetben mono- vagy dialkilezett,  $-NR_{11}R_{12}$  általános képletű aminocsoport, ahol  $R_{11}$  és  $R_{12}$  egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy  $C_1-C_4$ -alkilcsoportot jelent, kizárva azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben  $X_3$  halogénatomot, alkil- vagy metil-tiocsoportot és Y hidrogén-, halogénatomot vagy metilcsoportot jelent; vagy pedig b)  $X_1$ ,  $X_2$  és  $X_3$  egymástól függetlenül hidrogén-, halogénatomot,  $C_1-C_4$ -alkilcsoportot, és Y hidrogén-, klóratomot vagy metilcsoportot jelent, kizárva azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben  $X_1$  és  $X_2$  egyaránt hidrogénatomot jelent -, valamint gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű 2-amino-piridint - ahol Y jelentése a fenti - valamely (III) általános képletű 2-bróm-etanonnal - ahol  $X_1$ ,  $X_2$  és  $X_3$  jelentése a fenti - reagáltatunk, majd a kapott (IV) általános képletű imidazo[1,2-a]piridinen - ahol Y,  $X_1$ ,  $X_2$  és  $X_3$  jelentése a fenti - hidroximetilezést hajtunk végre formaldehid segítségével, karbonsav-típusú oldószerben, majd a képződött (V) általános képletű alkoholt - ahol Y,  $X_1$ ,  $X_2$  és  $X_3$  jelentése a fenti - egy  $R_2CN$  általános képletű nitrillel - ahol  $R_2$  jelentése a fenti - reagáltatjuk savas közegben, 0-150 °C hőmérsékleten, majd a reakciótermék hidrolízise után a kapott (Ia) általános képletű vegyületet - ahol Y,  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  és  $X_3$  jelentése a fenti - kivánt esetben egy  $R_1$ -hal általános képletű halogéniddel - ahol  $R_1$  jelentése a fenti alkilcsoport, és hal jelentése halogénatom - oldószerben, alkálifémhidrid jelenlétében alkilezzük és kivánt esetben gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóit képzünk. (Elsőbbsége: 1987. 01. 21.)

2. Eljárás (I) általános képletű vegyületek - e képletben

$R_1$  jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú  $C_1-C_4$ -alkilcsoport,

$R_2$  jelentése egyenes vagy elágazó láncú  $C_1-C_6$ -alkilcsoport,

$X_1$  és  $X_2$  jelentése egyaránt hidrogénatom,

$X_3$  jelentése halogénatom,  $C_1-C_3$ -alkilcsoport, metil-tio-, trifluor-metil-csoport, adott esetben észterezett,  $-COOR$  általános kép-

letű karboxilcsoport - ahol R jelentése hidrogénatom vagy  $C_1-C_6$ -alkilcsoport -, cianocsoport, adott esetben mono- vagy dialkilezett,  $-CONR_3R_4$  általános képletű amino-karbonil-csoport - ahol  $R_3$  és  $R_4$  egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy  $C_1-C_4$ -alkilcsoportot jelent -,  $-NHR_5$  általános képletű alkil-amino-csoport - ahol  $R_5$  jelentése  $C_1-C_4$ -alkilcsoport -, vagy  $-NR_6R_7$  általános képletű dialkil-amino-csoport - ahol  $R_6$  és  $R_7$  jelentése egymástól függetlenül  $C_1-C_4$ -alkilcsoport vagy együtt egy  $-(CH_2)_2-Z-(CH_2)_2-$  általános képletű láncot alkotnak, ahol Z jelentése vegyértékkötés, oxigénatom vagy metilencsoport - és Y jelentése hidrogénatom, halogénatom, metil-, trifluor-metil-, nitro-, adott esetben észterezett,  $-COOR_8$  általános képletű karboxilcsoport, ahol  $R_8$  hidrogénatomot vagy  $C_1-C_4$ -alkilcsoportot jelent, cianocsoport, adott esetben mono- vagy dialkilezett,  $-CONR_9R_{10}$  általános képletű amino-karbonil-csoport, amelyben  $R_9$  és  $R_{10}$  egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy  $C_1-C_4$ -alkilcsoportot jelent, adott esetben mono- vagy dialkilezett,  $-NR_{11}R_{12}$  általános képletű aminocsoport, ahol  $-R_{11}$  és  $R_{12}$  egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy  $C_1-C_4$ -alkilcsoportot jelent, kizárva azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben  $X_3$  halogénatomot, alkil- vagy metil-tiocsoportot és Y hidrogén-, halogénatomot vagy metilcsoportot jelent -, valamint gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy a.) egy (II) általános képletű 2-amino-piridint - ahol Y jelentése a fenti - valamely (III) általános képletű 2-bróm-etanonnal - ahol  $X_1$ ,  $X_2$  és  $X_3$  jelentése a fenti - reagáltatunk, majd a kapott (IV) általános képletű imidazo[1,2-a]piridinen - ahol Y,  $X_1$ ,  $X_2$  és  $X_3$  jelentése a fenti - hidroximetilezést hajtunk végre formaldehid segítségével, karbonsav-típusú oldószerben,

majd a képződött (V) általános képletű alkoholt - ahol

Y, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése a fenti -  
egy R<sub>2</sub>CN általános képletű nitrillel - ahol  
R<sub>2</sub> jelentése a fenti -  
reagáltatjuk savas közegben, 0-150 °C hőmérsékleten, vagy  
b.) egy (II) és egy (III) általános képletű vegyület - ahol

Y, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése a fenti -  
reagáltatása után a kapott (IV) általános képletű imidazo-piridint - ahol

Y, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése a fenti -  
egy (VI) általános képletű amiddal - ahol  
R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a fenti -  
reagáltatjuk környezeti hőmérsékleten, tömény kénsav jelenlétében, vagy  
c.) egy (II) és egy (III) általános képletű vegyület - ahol

Y, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése a fenti -  
reagáltatása útján kapott (IV) általános képletű imidazo[1,2-a]piridint - ahol

Y, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése a fenti -  
egy R<sub>2</sub>CN általános képletű nitrillel - ahol  
R<sub>2</sub> jelentése a fenti -  
és paraformaldehiddel reagáltatjuk melegítés közben, ecetsavas közegben, kénsav jelenlétében,

majd az a.) vagy a c.) eljárás esetében a reakciótermék hidrolízise után a kapott (Ia) általános képletű vegyületet - ahol

Y, R<sub>2</sub> X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése a fenti -  
kivánt esetben egy R<sub>1</sub>-hal általános képletű halogeniddel - ahol R<sub>1</sub> jelentése a fenti alkilcsoport, és hal jelentése halogénatom - oldószerben, alkálifémhidrid jelenlétében alkilezzük, és kivánt esetben

(i) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

X<sub>3</sub> és/vagy Y cianocsoportot jelent és  
X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> a fenti,  
egy (I) általános képletű vegyületet - ahol

X<sub>3</sub> és/vagy Y jelentése jódatom és  
X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a fenti -  
egy fémcianiddal reagáltatunk közömbös oldószerben, vagy (ii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

X<sub>3</sub> és/vagy Y jelentése karboxilcsoport, és

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a fenti, -  
egy (I) általános képletű vegyület - ahol

X<sub>3</sub> és/vagy Y cianocsoportot jelent és  
X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a fenti -  
hidrogén-klorid-gázzal reagáltatunk R<sub>2</sub>OH vagy R<sub>2</sub>OH általános képletű alkoholban, ahol R és R<sub>3</sub> jelentése a fenti, vagy

(iii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

X<sub>3</sub> és/vagy Y jelentése karboxil- vagy karboxamidcsoport, és

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a fenti, -  
egy (I) általános képletű vegyületet - ahol

X<sub>3</sub> és/vagy Y cianocsoportot jelent és  
X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a fenti -

savas közegben, 60-120 °C hőmérsékleten hidrolizálunk, vagy (iv) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

X<sub>3</sub> és/vagy Y jelentése karboxamidcsoport, és

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a fenti,  
egy (I) általános képletű vegyületet - ahol  
X<sub>3</sub> és/vagy Y karboxilcsoportot jelent, és

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a fenti -  
karbonil-diimidazollal reagáltatunk, majd a kapott imidazolid közbelső terméket *in situ* R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>NH illetve R<sub>9</sub>R<sub>10</sub>NH általános képletű amiddal kezeljük, ahol

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>9</sub> és R<sub>10</sub> jelentése a fenti,  
és kivánt esetben gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sók képzünk. (Elsőbbsége: 1986. 02. 05.)

3. Eljárás (I) általános képletű vegyületek - e képletben

R<sub>1</sub> jelentés hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilcsoport,  
R<sub>2</sub> jelentése egyenes vagy elágazó láncú C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilcsoport és

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> egymástól függetlenül hidrogén-, halogénatom, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxi- vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil-csoportot, ezenkívül

X<sub>3</sub> metil-tio-csoportot, és  
Y hidrogén-, klóratomot vagy metilcsoportot jelent,

kizárva azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben X<sub>1</sub> és X<sub>2</sub> egyaránt hidrogénatomot jelent - ,

valamint gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű 2-amino-piridint - ahol

Y jelentése a fenti -  
valamely (III) általános képletű 2-bróm-etanonnal - ahol

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése a fenti -  
reagáltatunk, majd a kapott (IV) általános képletű imidazo[1,2-a]piridinen - ahol

Y, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése a fenti -  
hidroximetilezést hajtunk végre formaldehid segítségével, karbonsav-típusú oldószerben, majd a képződött (V) általános képletű alkoholt - ahol

Y, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése a fenti -  
egy R<sub>2</sub>CN általános képletű nitrillel - ahol

R<sub>2</sub> jelentése a fenti -  
reagáltatjuk savas közegben 0-150 °C hőmérsékleten, majd a reakciótermék hidrolízise után a kapott (Ia) általános képletű vegyületet - ahol

Y, R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése a fenti -  
kivánt esetben egy R<sub>1</sub>-hal általános képletű halogeniddel - ahol R<sub>1</sub> jelentése a fenti alkilcsoport és hal jelentése halogénatom - oldószerben, alkálifémhidrid jelenlétében alkilezzük és kivánt esetben gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sók képzünk.

(Elsőbbsége: 1986. 01. 22.)

4. A 2. igénypont szerinti a.) eljárás az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R<sub>1</sub> hidrogénatomot vagy metilcsoportot,  
R<sub>2</sub> propil- vagy izobutilcsoportot jelent és

Y, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése a 2. igénypont szerinti,

azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - ahol

Y jelentése a 2. igénypont szerinti - valamely (III) általános képletű vegyülettel - ahol

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése a 2. igénypont szerinti - reagáltatunk, majd a kapott (IV) általános képletű vegyületen - ahol

Y, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése a 2. igénypont szerinti - hidroximetilézést hajtunk végre formaldehid segítségével, karbonsav-típusú oldószerben, majd a képződött (V) általános képletű vegyületet - ahol

Y, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése a 2. igénypont szerinti - egy R<sub>2</sub>CN általános képletű vegyülettel - ahol

R<sub>2</sub> propil- vagy izobutylcsoportot jelent - reagáltatjuk savas közegben, 0-150 °C hőmérsékleten, majd a reakciótermék hidrolízise után a kapott (Ia) általános képletű vegyületet - ahol

Y, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése a 2. igénypont szerinti és

R<sub>2</sub> jelentése a fenti -

kivánt esetben egy R<sub>1</sub>-hal általános képletű halogénnel - ahol

R<sub>1</sub> hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent és

hal jelentése halogénatom -

oldószerben, alkálifémhidrid jelenlétében reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1986. 02. 05.)

5. Eljárás altató, görcsoldó, fájdalomcsillapító és stressz-fekélyellenes hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóikat - ahol

10 Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése az 1. igénypont szerinti -

a gyógyszertechnológiában szokásos segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1987. 01. 21.)

6. Eljárás altató, görcsoldó, fájdalomcsillapító és stressz-fekélyellenes hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy a 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóikat - ahol

25 Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése az 2. igénypont szerinti -

a gyógyszertechnológiában szokásos segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1986. 02. 05.)

7. Eljárás altató, görcsoldó, fájdalomcsillapító és stressz-fekélyellenes hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy a 3. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóikat - ahol

35 Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> és X<sub>3</sub> jelentése az 3. igénypont szerinti -

a gyógyszertechnológiában szokásos segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1986. 01. 22.)

2 lap rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

89.1246.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

### 1. Reakcióvázlat

