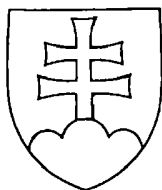


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 22. 11. 2000
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: P 9904377
 P 9904379
 (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 22. 11. 1999
 22. 11. 1999
 (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: HU, HU
 (40) Dátum zverejnenia prihlášky: 8. 10. 2002
 Vestník ÚPV SR č.: 10/2002
 (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
 (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/HU00/00120
 (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO01/38327

(11), (21) Číslo dokumentu:

712-2002

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

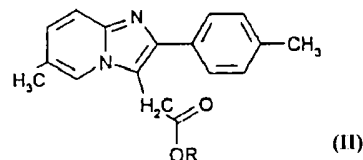
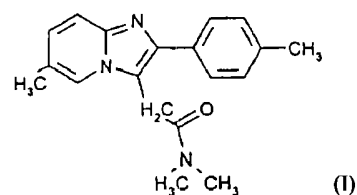
C07D471/04
 //(C07D471/04,
 C07D325:00,
 C07D221:00)

- (71) Prihlasovateľ: Egis Gyógyszergyár Rt., Budapešť, HU;
 (72) Pôvodca: Pongó László, Kerepes, HU;
 Reiter József, Budapešť, HU;
 Simig Gyula, Budapešť, HU;
 Tömpe Péter, Budapest, HU;
 Hoffmanné Fekete Valéria, Budapest, HU;
 Rívó Endre, Budapest, HU;
 Koncz László, Mogyoród, HU;
 Vereczkeyné Donáth Györgyi, Budapest, HU;
 Nagy Kálmán, Budapest, HU;
 (74) Zástupca: ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;

(54) Názov Spôsob prípravy 6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidín-3-(N,N-dimetylacetamidu) a medziprodukty

(57) Anotácia:

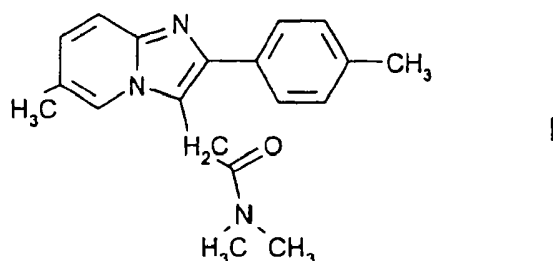
Je opísaný spôsob prípravy 6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidín-3-(N,N-dimetylacetamidu) vzorca (I) a jeho farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinou, ktorý zahŕňa reakciu esteru všeobecného vzorca (II), v ktorom substituent R je nižšia alkylová skupina alebo fenyl-nižšia alkylová skupina, v protickom alebo aprotickom rozpúšťadle s dimetylamínom, a pokiaľ je žiaduce, následne premenu takto získanej zlúčeniny vzorca (I) na farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou. Zlúčenina vzorca (I) je známe sedatívum používané v terapii. Ďalej sú opísané medziprodukty všeobecného vzorca (II), v ktorom substituent R je nižšia alkylová skupina alebo fenyl-nižšia alkylová skupina, použiteľné pri danom spôsobe.



Spôsob prípravy 6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamidu) a medziprodukty

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nového a zlepšeného spôsobu prípravy 6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamidu) vzorca



a jeho farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinou.

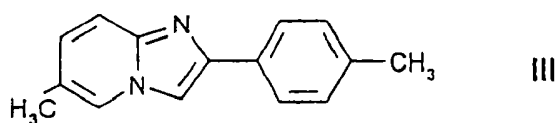
Zlúčenina vzorca I je výborné sedatívum predávané pod INN menom (medzinárodný generický názov lieku) Zolpidem.

Doterajší stav techniky

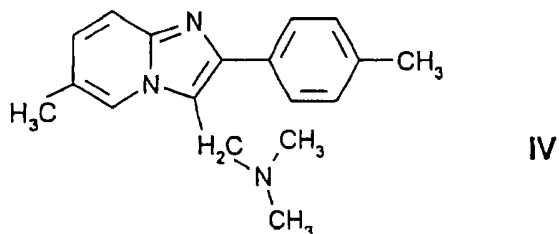
V doterajšom stave techniky sú známe iba dva spôsoby prípravy zlúčeniny I.

Podľa spôsobu opísaného v prihláške vynálezu EP 50563 je známa zlúčenina

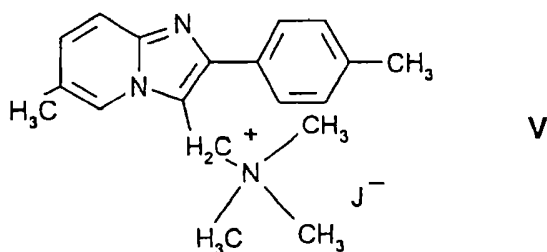
6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín vzorca



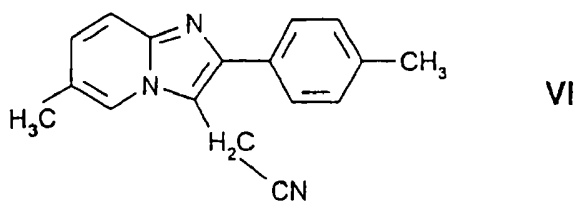
premenená Mannichovou reakciou na 3-(*N,N*-dimetylaminometyl)-6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín vzorca



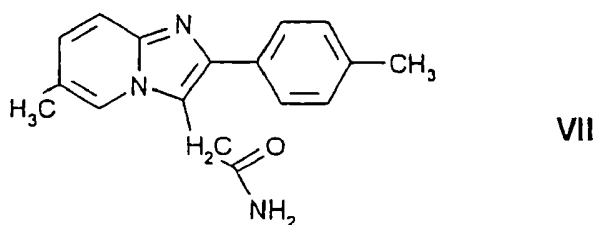
Táto zlúčenina je kvarternizovaná metyljodidom, čím sa získa trimetyl-amóniový derivát vzorca



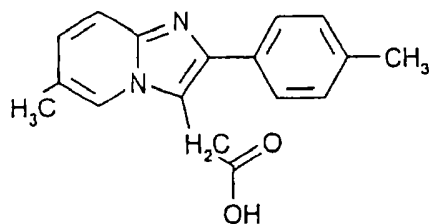
ktorý sa ďalej nechá reagovať s kyanidom alkalického kovu. Týmto spôsobom pripravený acetonitrilový derivát vzorca



sa potom podrobí kyslej hydrolýze, ktorou sa získa acetamido derivát vzorca

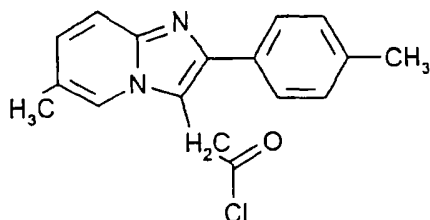


Tento derivát sa ďalej podrobí alkalickkej hydrolýze, ktorou sa získa derivát octovej kyseliny vzorca



VIII

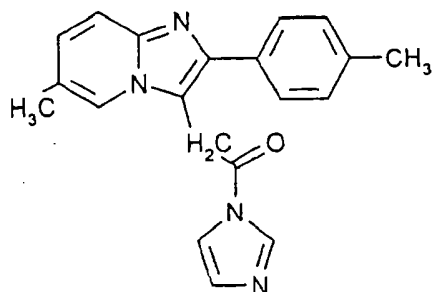
ktorý sa následne premieňa na požadovanú zlúčeninu vzorca I amidáciou. Amidácia môže byť uskutočnená dvoma spôsobmi. Podľa jedného spôsobu sa zlúčenina vzorca VIII nechá reagovať s tionylchloridom a vzniknutý chlorid kyseliny vzorca



IX

sa potom nechá reagovať s dimetylamínom. V prihláške vynálezu EP 50563 tento spôsob nie je doložený príkladom. Pri uskutočňovaní tohto spôsobu sme zistili, že reakčný produkt zlúčeniny vzorca VIII a tionylchloridu je čierny decht, ktorý nejde ďalej spracovať. Z tohto dôvodu nie je vyššie uvedený spôsob syntéz vhodný pre výrobu v priemyselnom meradle.

Podľa druhého spôsobu sa derivát octovej kyseliny vzorca VIII nechá reagovať s karbonyl-diimidazolom v prítomnosti dimetylamínu, čím sa požadovaná zlúčenina vzorca I získa cez medziprodukt vzorca

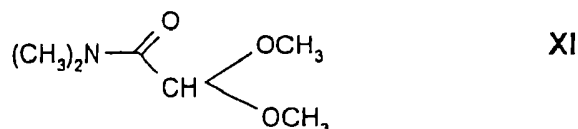


X

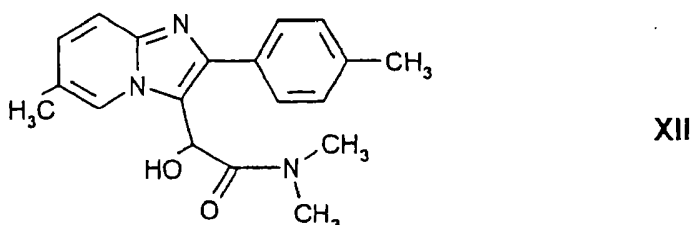
Nevýhodou tohto spôsobu je fakt, že karbonyl-diimidazol je veľmi drahý, toxický, alergénny a hygroskopický a manipulácia je v priemyselnom meradle veľmi obtiažná. Ďalšou nevýhodou je, že produkty jeho rozkladu kontaminujú

požadovanú zlúčeninu vzorca I. Teda Zolpidem, ktorý musí spĺňať prísne kritéria čistoty, je získaný iba veľmi komplikovanými čistiacimi operáciami.

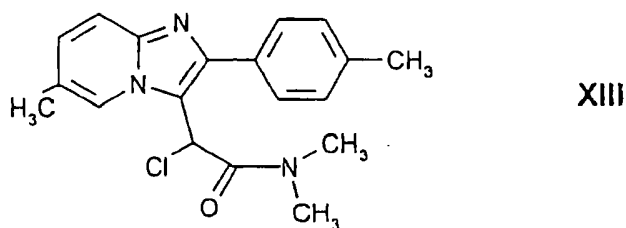
Zámerom prihlášky vynálezu EP 251589 je eliminácia vyššie uvedených nevýhod vyššie opísaného spôsobu. Ako východisková látka je používaný 6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín vzorca



α -Hydroxy-*N,N*-dimetyl-acetamidový derivát vzorca



sa nechá reagovať s tionylochloridom, načo sa chlór z α -chlór-*N,N*-dimetyl-acetamidového derivátu vzorca



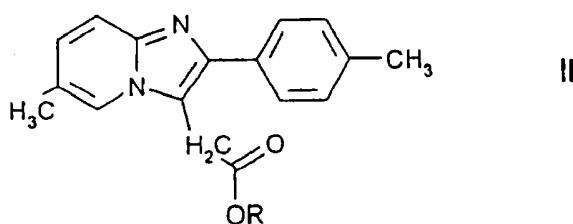
odstráni redukciou borohydridom sodným, čím sa získa požadovaná zlúčenina vzorca I. Nevýhodou tohto spôsobu je nedostupnosť *N,N*-dimetyl-2,2-dimetoxy-acetamidu vzorca XI v priemyselnom meradle a možno ho pripraviť iba pomocou špeciálneho prístrojového vybavenia. Navyše zlúčenina vzorca XI je veľmi citlivá na vlhkosť a kyslé prostredie. Teda nedostupnosť zlúčeniny vzorca XI a jej citlivosť voči vlhkosti a kyslému prostrediu zapríčiňuje, že použitie vyššie uvedeného spôsobu výroby je v priemyselnom meradle veľmi obťažné.

Podstata vynálezu

Cieľom predloženého vynálezu je eliminovať nevýhody známych spôsobov a poskytnúť tak jednoduchý spôsob prípravy Zolpidemu s vysokým výťažkom, ktorý je uskutočniteľný v priemyselnom meradle.

Vyššie uvedený cieľ je dosiahnutý spôsobom podľa predloženého vynálezu.

Podľa jedného aspektu poskytuje predložený vynález spôsob prípravy 6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamidu) vzorca I a jeho farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinou, ktorý zahŕňa reakciu esteru všeobecného vzorca



(kde substituent R je C_{1-4} alkylová skupina alebo fenyl- C_{1-4} alkylová skupina) v polárnom protickom alebo aprotickom rozpúšťadle s dimetylaminom, a pokiaľ je žiaduce, tak prevedenie zlúčeniny vzorca I na farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou.

Predložený vynález je založený na poznaní, že zlúčenina vzorca I môže byť pripravená zo zlúčenín všeobecného vzorca II, ktoré ešte nikdy neboli v doterajšom stave techniky publikované v čistej forme, bez kontaminácií, pričom tento spôsob je uskutočniteľný v priemyselnom meradle.

Termín „ C_{1-4} alkylová skupina“ sa vzťahuje na rozvetvený alebo lineárny reťazec alkylových skupín majúci 1 až 4 atómov uhlíka (napr. metyl, etyl, *n*-propyl, izopropyl, *n*-butyl, sekundárny butyl, terciárny butyl). Termín „fenyl- C_{1-4} alkylová skupina“ sa vzťahuje na nižšie alkylové skupiny definované vyššie, ktoré sú substituované jednou alebo dvoma fenylovými skupinami (napr. benzyl, β -fenyl-etyl, β,β -difenyl-etyl, atď.).

Podľa výhodného uskutočnenia poskytuje predložený vynález spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca II, ktoré sú používané ako východiskové látky, v ktorých substituent R je metyl, etyl, izopropyl alebo benzyl.

Reakcia môže byť uskutočňovaná v polárnych protických alebo aprotických rozpúšťadlách. Ako polárne rozpúšťadlo sú výhodné nižšie alkanoly (napr. metanol, etanol, *n*-propanol, izopropanol alebo *n*-butanol). Ako aprotické rozpúšťadlo môže byť používaný acetonitril, dimetylformamid, dimetylsulfoxid alebo diamid hexametylfosforečnej kyseliny. Výhodné je reakcie uskutočňovať v metanole, etanole, izopropanole alebo acetonitrile.

Reakcia môže byť uskutočňovaná pri teplote 5 až 50 °C, výhodne pri izbovej teplote.

Výhodne možno dimetylamínový reaktant absorbovať v používanom rozpúšťadle ako reakčnom prostredí a pridať ester všeobecného vzorca II do takto pripraveného roztoku.

Reakčná zmes môže byť spracovávaná veľmi jednoduchými spôsobmi. Požadovaná zlúčenina vzorca I precipituje v kryštalickej forme z roztoku a môže byť ľahko izolovaná filtráciou alebo centrifugáciou.

Obzvlášť výhodný spôsob podľa predloženého vynálezu je nasledujúci:

Po filtrácii zlúčeniny vzorca I je plynný dimetylamín absorbovaný v matečnom roztoku, a tým je nezreagovaná zlúčenina všeobecného vzorca II prítomná v matečnom roztoku premieňaná na požadovanú zlúčeninu vzorca I. Plynný dimetylamín je absorbovaný pri nízkej teplote, výhodne pri teplote v rozmedzí -10 °C až +10 °C. Týmto spôsobom sa získa čistý druhý podiel zlúčeniny vzorca I, ktorý je identický s prvým podielom.

Takto získaná zlúčenina vzorca I môže byť premenená na farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou. Na vytvorenie soli môžu byť používané farmaceuticky prijateľné anorganické kyseliny (napr. kyseliny chlorovodíková, bromovodíková, dusičná, fosforečná, sírová, atď.) a organické kyseliny (napr. kyselina vínna, sukcinová, maleínová, fumarová, mliečna, *p*-toluén-sulfónová

kyselina, atď.). Tvorba solí môže byť uskutočňovaná štandardným spôsobom, napr. pridaním roztoku vytvoreného z príslušnej kyseliny a organického rozpúšťadla do roztoku zlúčeniny vzorca I a organického rozpúšťadla. Je výhodné pripraviť soľ zlúčeniny vzorca I s kyselinou vínnou.

Spôsob podľa predloženého vynálezu má nasledujúce výhody:

- spôsob možno uskutočňovať jednoducho a výhodne;
- nie je potrebné drahé či špeciálne vybavenie;
- použitie východiskových látok a reaktantov, ktoré sú zle skladovateľné a/alebo toxické, je eliminované;
- reakčné produkty a matečné roztoky nie sú škodlivé pre životné prostredie;
- nie je potrebná tepelná energia;
- požadovaná zlúčenina vzorca I môže byť ľahko izolovaná v čistej forme.

Veľká väčšina východiskových látok všeobecného vzorca II je nových. V *J. Med. Chem.* 40, 3109, (1997) je uvedený všeobecný spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde substituent R je etyl. Podľa tohto spôsobu je 2-amino-5-metyl-pyridín podrobený cyklokondenzácii so zodpovedajúcim bróm-keto-esterom, čím sa získa etyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetát vo forme oleja s výťažkom okolo 10 %. Fyzikálno-chemické konštanty zlúčeniny vhodné na jej identifikáciu nie sú publikované. Na druhej strane zlúčenina všeobecného vzorca II, kde substituent R je etyl, pripravená spôsobom podľa predloženého vynálezu je kryštalická (príklad 4).

Nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca II môžu byť výhodne používané pri spôsobe podľa predloženého vynálezu:

metyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetát;

etyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-yl]-acetát;

izopropyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-yl]-acetát; a

benzyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-yl]-acetát.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II môžu byť pripravené štandardnými spôsobmi.

Podľa príslušného spôsobu je derivát octovej kyseliny vzorca VIII esterifikovaný alkoholom všeobecného vzorca

ROH

XIV,

kde substituent R má vyššie uvedený význam.

Reakcia môže byť výhodne uskutočnená použitím prebytku alkoholu všeobecného vzorca XIV, tzn. že pôsobí ako reaktant i rozpúšťadlo. Reakcia je uskutočňovaná v prítomnosti kyslého katalyzátora, výhodne kyseliny chlorovodíkovej, koncentrovanej kyseliny sírovej alebo p-toluénsulfónovej kyseliny. Reakcia môže byť uskutočňovaná pri teplote v rozmedzí 20 °C až varu reakčnej zmesi. Reakciu možno výhodne uskutočňovať pri teplote varu reakčnej zmesi. Ako reakčné prostredie môžu byť tiež používané vo vode nemiešateľné aromatické alebo chlórované uhľovodíky (napr. toluén alebo chloroform). V prípade, že sa pri reakcii tvorí voda, odstráni sa s rozpúšťadlom azeotropickou destiláciou. Reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti kyslého katalyzátora.

Zlúčenina všeobecného vzorca II sa izoluje z reakčnej zmesi štandardným spôsobom. V určitých prípadoch je zlúčenina všeobecného vzorca II alebo jej soľ vytvorená s katalyzátorom precipitovaná z reakčnej zmesi. Pevná látka sa filtruje a premieňa na bázu vo vodnom prostredí hydrogenuhličitanom alebo uhličitanom alkalického kovu. Báza, ktorá vo všeobecnosti precipituje z roztoku v kryštalickej forme, sa filtruje, premyje, a pokiaľ je potrebné, rekryštalizuje. Báza, ktorá zostáva v roztoku, sa extrahuje organickým rozpúšťadlom nemiešateľným s vodou a izoluje sa z extraktu odparením alebo kryštalizáciou. Spracovanie možno tiež uskutočniť rozdelením reakčnej zmesi

medzi rozpúšťadlo nemiešateľné s vodou a ľadovú vodu, čím sa odstráni katalyzátor, následne separáciou vrstiev, sušením a odparením organickej fázy a konečným čistením produktu rekryštalizáciou alebo chromatografiou. Ak sa pri reakcii tvorí voda, je najprv odstránená azeotropickou destiláciou, potom sa reakčná zmes rozloží ľadovou vodou, vrstvy sa separujú a spracovávajú vyššie uvedeným spôsobom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II môžu byť tiež pripravené premenou derivátu octovej kyseliny vzorca VIII na alkalickú soľ a alkyláciou takto získanej alkalickéj soli halogenidom všeobecného vzorca



kde substituent R má vyššie uvedený význam a X znamená halogén.

Tvorba soli môže byť docielená hydridom alkalického kovu (napr. hydrid sodný alebo hydrid draselný), amidom alkalického kovu (napr. amidom sodným alebo amidom draselným) alebo hydroxidom alkalického kovu (napr. hydroxid sodný alebo hydroxid draselný). Možno tiež výhodne použiť hydroxid alkalického kovu a reakciu uskutočňovať vo vodnom, vodno-alkoholickom alebo alkoholickom prostredí. Zvlášť výhodné je rozpustenie derivátu octovej kyseliny vzorca VIII vo vodnom, vodno-alkoholickom alebo alkoholickom roztoku hydroxidu alkalického kovu a reakcia takto vytvoreného roztoku s halogenidom všeobecného vzorca XV *in situ*, tzn. bez izolácie alkalickéj soli zlúčeniny vzorca VIII. Reakcia sa uskutočňuje pri teplote $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až pri teplote varu rozpúšťadla, výhodne za varu rozpúšťadla. Vodno-alkoholické alebo alkoholické prostredie môže byť pripravené použitím C_{1-4} alkanolu (napr. metanolu, etanolu, izopropanolu, butanolu, atď.)

Reakčná zmes môže byť spracovávaná štandardným spôsobom. Výhodne možno reakčnú zmes extrahovať organickým rozpúšťadlom (výhodne halogénovaným uhľovodíkom, napr. dichlórmetánom alebo chloroformom), potom premyť a extrakt zahustiť.

Derivát octovej kyseliny vzorca VIII je známou zlúčeninou a môže byť pripravený spôsobom opísaným v EP 50563.

Zlúčeniny všeobecného vzorca XIV a XV sú komerčne dostupné produkty.

Ďalšie detaily predloženého vynálezu sú uvedené v nasledujúcich príkladoch, ktoré však nemajú limitovať rozsah vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Metyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetát

Do suspenzie 28 g (0,10 mol) [6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-octovej kyseliny a 200 ml metanolu sa po kvapkách pridá 6,9 ml (12,8 g, 0,13 mol) koncentrovanej kyseliny sírovej. Reakčná zmes sa zahrieva k varu počas 3 hodín, ochladí sa na izbovú teplotu a následne na 5-10 °C v ľadovom kúpeli a mieša sa pri tejto teplote počas 1 hodiny. Precipitovaný kryštallický produkt (soľ kyseliny sírovej s požadovanou zlúčeninou) sa filtruje, premyje metanolom a suší. Takto získaný produkt sa suspenduje v 500 ml vody a pH sa upraví na 8 pridaním 10% roztoku uhličitanu sodného za intenzívneho miešania. Precipitovaný produkt sa filtruje a premyje vodou (2 x 70 ml), čím sa získa 27,4 g metyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetátu vo forme bielych kryštálov. Výťažok reakcie je 93,3 %. Teplota topenia: 133-136°C.

Elementárna analýza pre C₁₈H₁₈N₂O₂ (294,36)

Vypočítané: C 73,45 %, H 6,16%, N 9,52%

Namerané: C 73, 58%, H 6,14%, N 9, 62%

IR (KBr) 2950, 1729, 1538, 1503, 1437, 1408, 1391, 1332, 1308, 1273, 1229, 1177, 1133, 1042, 994, 890, 823, 787, 753, 737, 706, 587, 553, 514, 417.

¹H NMR (CDCl₃): δ, ppm 7, 84 (1H, s, H-5); 7,69 (2H, d, J 8,0 Hz, H-2', 6'); 7,56 (1 H, d, J 9, 2 Hz, H-8); 7,28 (2H, d, J 8,0 Hz, H-3', 5'); 7,06 (1 H, dd, J

1,5 a 9, 2 Hz, H-7); 4,02 (2H, s, CH₂); 3,76 (3H, s, CH₃); 2,40 (3H, s, CH₃-4'); 2,35 (3H, s, CH₃-6),

¹³C NMR (CDCl₃): δ, ppm 169,9 (C=O); 144, 3 (C-8a); 143, 9 (C-2); 137, 5 (C-4'); 131, 2 (C-1'); 129, 2 (C-3',5'); 128, 2 (C-2',6'); 127, 5 (C-7); 122, 0 (C-5); 121, 1 (C-6); 116,7 (C-8); 112, 1 (C-3); 52, 4 (COOCH₃); 30, 5 (CH₂); 21, 2 (CH₃-4'); 18, 3 (CH₃-6).

Príklad 2

Metyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetát

Opakuje sa spôsob podľa príkladu 1, avšak koncentrovaná kyselina sírová sa nahradí 10 ml 20% metanolickeho roztoku kyseliny chlorovodíkovej a reakčná zmes sa zahrieva k varu počas 8 hodín. Metanol sa odstráni, do zvyšku sa pridá 200 ml vody a pH sa upraví na 7 pridaním 10% roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Zmes sa extrahuje (3 x 50 ml) chloroformom. Spojené organické fázy sa premyjú 50 ml vody, sušia sa nad bezvodým síranom sodným a odparujú. Kryštalický zvyšok sa rekryštalizuje z acetonitrilu, čím sa získa 21,0 g metyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetátu. Výťažok reakcie je 71,5%. Produkt je vo všetkých ohľadoch rovnaký ako zlúčenina pripravená podľa príkladu 1.

Príklad 3

Metyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetát

Opakuje sa spôsob podľa príkladu 2, avšak metanolickeý roztok chlorovodíka sa nahradí za 5,0 g *p*-toluén-sulfónovej kyseliny ako katalyzátora a reakčná zmes sa zahrieva k varu počas 6 hodín. Kryštalický produkt sa rekryštalizuje z acetonitrilu, čím sa získa 22,2 g metyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]acetátu. Výťažok je 75,6%. Produkt je vo všetkých ohľadoch rovnaký ako zlúčenina pripravená podľa príkladu 1.

Príklad 4

Etyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetát

Opakuje sa spôsob podľa príkladu 1, avšak metanol sa nahradí etanolom, čím sa získa 24,0 g etyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetátu. Výťažok je 78,3 %.

Teplota topenia: 101 – 103°C.

Elementárna analýza pre C₁₉H₂₀N₂O₂ (308,43)

Vypočítané: C 74,00%, H 6,54%, N 9,08%

Namerané : C 74,17%, H 6,58%, N 8,97%

IR (KBr) 2983, 1725, 1537, 1503, 1391, 1367, 1345, 1326, 1307, 1272, 1225, 1185, 1143, 1058, 1021, 875, 824, 788, 737, 703, 584, 556, 515.

¹H NMR (CDCl₃): δ, ppm 7,88 (1H, s, H-5); 7,73 (2H, d, J 8,0 Hz, H-2', 6'); 7,57 (1H, d, J 9,2 Hz, H-8); 7,28 (2H, d, J 8,0 Hz, H-3', 5'); 7,07 (1H, dd, J 1,5 a 9,2 Hz, H-7); 4,00 (2H, s, CH₂); 4,22 (2H, q, J 7,2 Hz, COOCH₂CH₃); 2,40 (3H, s, CH₃-4'); 2,36 (3H, s, CH₃-6); 1,28 (3H, t, J 7,2 Hz, COOCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ, ppm 169,4 (C=O); 144,1 (C-8a); 143,8 (C-2); 137,5 (C-4'); 131,0 (C-1'); 129,3 (C-3', 5'); 128,3 (C-2', 6'); 127,6 (C-7); 122,0 (C-5); 121,3 (C-6); 116,6 (C-8); 112,3 (C-3); 61,5 (COOCH₂CH₃); 30,8 (CH₂); 21,2 (CH₃-4'); 18,4 (CH₃-6); 14,00 (COOCH₂CH₃).

Príklad 5

Izopropyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetát

Opakuje sa spôsob podľa príkladu 1, avšak metanol sa nahradí izopropanolom, čím sa získa 24,7 g izopropyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetát. Výťažok je 76,7%.

Teplota topenia: 104-105,5°C.

Elementárna analýza pre C₂₀H₂₂N₂O₂ (322,41)

Vypočítané: C 74,51%, H 6,88%, N 8,69%

Namerané: C 74,57%, H 6,92%, N 8,61%

IR (KBr) 2980, 2925, 1730, 1613, 1536, 1503, 1460, 1420, 1390, 1376, 1340, 1320, 1270, 1228, 1185, 1108, 1053, 973, 945, 901, 843, 817, 796, 757, 740, 726, 704, 625, 590, 559, 514.

¹H NMR (CDCl₃): δ, ppm 7,91 (1H, s, H-5); 7,74 (2H, d, J 8,0 Hz, H-2', 6'); 7,57 (1H, d, J 9,0 Hz, H-8); 7,28 (2H, d, J 8,0 Hz, H-3', 5'); 7,07 (1H, dd, J 9,0 Hz, H-7); 5,08 (1H, h, J 6,2 Hz, COOCH(CH₃)₂); 3,97 (2H, s, CH₂); 2,40 (3H, s, CH₃-4'); 2,36 (3H, s, CH₃-6); 1,26 (6H, d, J 6,2 Hz, COOCH(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃): δ, ppm 169,0 (C=O); 144,2 (C-8a); 143,8 (C-2); 137,5 (C-4'); 131,1 (C-1'); 129,2 (C-3', 5'); 128,3 (C-2', 6'); 127,5 (C-7); 121,9 (C-5); 121,3 (C-6); 116,6 (C-8); 112,5 (C-3); 69,2 (COOCH(CH₃)₂); 31,1 (CH₂); 21,7 COOCH(CH₃)₂; 21,2 (CH₃-4'); 18,3 (CH₃-6).

Príklad 6

Benzyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetát

Do roztoku 1 g (0,025 mol) hydroxidu sodného a 40 ml vody sa pridalo 5,6 g (0,02 mol) [6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-octovej kyseliny, potom po kvapkách 2,5 ml (3,6 g, 0,021 mol) benzylbromidu. Reakčná zmes sa zahrieva k varu počas 1,5 hodiny, potom sa ochladí na izbovú teplotu a extrahuje (2 x 50 ml) dichlórmétanom. Organická fáza sa premyje 30 ml 10% roztoku hydroxidu sodného a 50 ml vody, suší sa nad síranom sodným,

filtruje a odparuje. Olejovitý zvyšok sa tritureje petroléterom. Kryštalický produkt sa filtruje a premyje petroléterom, čím sa získa 5,3 g benzyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetátu. Výťažok je 71,0 %.

Teplota topenia: 106-107°C.

Elementárna analýza pre $C_{24}H_{22}N_2O_2$ (370,45)

Vypočítané: C 77,81%, H 5,99%, N 7,56%

Namerané: C 77,74%, H 6,03%, N 7,59%

IR (KBr) 3032, 2920, 1719, 1538, 1501, 1450, 1409, 1378, 1346, 1319, 1304, 1266, 1247, 1180, 1141, 1122, 1050, 1020, 998, 970, 896, 825, 812, 740, 694, 581, 504.

1H NMR ($CDCl_3$): δ , ppm 7,79 (1H, s, H-5); 7,69 (2H, d, J 7,8 Hz, H-2', 6'); 7,55 (1H, d, J 9,1 Hz, H-8); -7,3 (5H, m, ArH); 7,22 (2H, d, J 7,8 Hz, H-3', 5'); 7,04 (1H, dd, J 9, 1 Hz, H7); 5,18 (2H, s, FCH_2); 4,04 (2H, s, CH_2); 2,39 (3H, s, CH_3-4'); 2,28 (3H, s, CH_3-6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ , ppm 169,3 (C=O); 144,3 (C-8a); 143,8 (C-2); 137,5 (C-4'); 131,0 (C-1'); 129,2 (C-3', 5'); 128,3 (C-2', 6'); 127,6 (C-7); 122,0 (C-5); 121,3 (C-6); 116,6 (C-8); 112,1 (C-3); 67,2 (FCH_2); 30,8 (CH_2); 21,2 (CH_3-4'); 18,3 (CH_3-6).

Príklad 7

Metyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetát

Do suspenzie 28 g (0,10 mol) [6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-octovej kyseliny, 200 ml toluénu a 10 ml metanolu sa pridá za stáleho miešania po kvapkách 1,6 ml (2,9 g, 0,03 mol) koncentrovanej kyseliny sírovej. Reakčná zmes sa refluxuje počas 4 hodín za stáleho odstraňovania vody, ochladí sa na izbovú teplotu, potom sa pridá 100 ml vody a pH sa upraví na 7 pridaním 10% roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vrstvy sa separujú a

vodná fáza sa extrahuje 50 ml vody, suší sa nad bezvodým síranom sodným, filtruje a odparuje. Zvyšok sa rekryštalizuje z acetonitrilu, čím sa získa 24,1 g metyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetátu. Produkt je vo všetkých ohľadoch rovnaký ako zlúčenina pripravená podľa príkladu 1.

Príklad 8

Metyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetát

Opakuje sa spôsob podľa príkladu 7, avšak koncentrovaná kyselina sírová sa nahradí za 5 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a reakčná zmes sa refluxuje počas 5 hodín, čím sa získa 21,5 g metyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetátu. Produkt je vo všetkých ohľadoch rovnaký ako zlúčenina pripravená podľa príkladu 1.

Príklad 9

6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamid)

Plynný dimetylamín (30,7 g, 0,68 mol) sa absorbuje v 45 ml bezvodého metanolu pri teplote v rozmedzí $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom sa pridá 25 g (0,085 mol) metyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-acetátu. Reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote počas 7 dní. Precipitovaný kryštalický produkt sa filtruje a rekryštalizuje z acetonitrilu, čím sa získa 24,1 g 6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamidu). Výťažok je 92,2 %. Teplota topenia: $194\text{--}196\text{ }^{\circ}\text{C}$. Čistota bola meraná HPLC a bola viac než 99,8 %.

Elementárna analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (307,40)

Vypočítané: C 74,24%, H 6,89%, N 13,67%

Namerané : C 73,78%, H 6,85%, N 13,73%

IR (KBr) 2916, 1637, 1539, 1505, 1424, 1395, 1345, 1265, 1219, 1189, 1139, 1061, 824, 795, 728, 605, 518.

^1H NMR (CDCl_3): δ , ppm 7,96 (1H, d, J 0,6 Hz, H-5); 7,55 (2H, d, J 8,0 Hz, H-2', 6'); 7,52 (1H, d, J 9,2 Hz, H-8); 7,25 (2H, d, J 8,0 Hz, H-3', 5'); 7,03 (1H, dd, J 1,5 a 9,2 Hz, H-7); 4,05 (2H, s, CH_2); 2,93 (3H, s, NCH_3); 2,87 (3H, s, NCH_3); 2,39 (3H, s, CH_3 -4'); 2,32 (3H, s, CH_3 -6)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ , ppm 168,2 ($\text{C}=\text{O}$); 143,9 (C-8a); 143,5 (C-2); 137,4 (C-4'); 131,5 (C-1'); 129,3 (C-3', 5'); 128,4 (C-2', 6'); 127,6 (C-7); 122,2 (C-5); 121,8 (C-6); 116,4 (C-8); 113,6 (C-3); 37,4 (NCH_3); 335,8 (NCH_3); 30,2 (CH_2); 21,2 (CH_3 -4'); 18,4 (CH_3 -6)

Plynný dimetylamín (5,0 g, 0,11 mol) sa absorbuje v matečnom roztoku produktu získaného podľa príkladu 9 pri teplote v rozmedzí -5°C až 0°C . Reakčná zmes sa mieša počas 2 dní, čím sa získa ďalší podiel (1,7 g čo zodpovedá 6,5 %) požadovanej zlúčeniny. Čistota tohto produktu je identická s majoritnými podielmi.

Príklad 10

6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamid)

Opakuje sa spôsob podľa príkladu 9, avšak reakcia sa uskutočňuje v uzavretej aparátúre pri teplote 40°C počas 2 dní, čím sa získa 24,5 g 6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamidu). Výťažok je 93,8 %. Produkt je vo všetkých ohľadoch rovnaký ako zlúčenina pripravená podľa príkladu 9.

Príklad 11

6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamid)

Opakuje sa spôsob podľa príkladu 9, avšak reakčná zmes sa mieša pri teplote 5 °C počas 10 dní. Takto získaná kryštalická látka sa rekryštalizuje z acetonitrilu, čím sa získa 16,1 g 6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamid). Výťažok reakcie je 61,7 %. Produkt je vo všetkých ohľadoch rovnaký ako zlúčenina pripravená podľa príkladu 9.

Príklad 12

6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamid)

Opakuje sa spôsob podľa príkladu 9, avšak metyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-yl]-acetát sa nahradí 26,2 g (0,085 mol) etyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-yl]-acetátu a metanol sa nahradí bezvodým etanolom, čím sa získa 20,7 g 6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamid). Výťažok je 79,3 %. Produkt je vo všetkých ohľadoch rovnaký ako zlúčenina pripravená podľa príkladu 9.

Príklad 13

6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamid)

Opakuje sa spôsob podľa príkladu 9, avšak metyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-yl]-acetát sa nahradí 26,6 g (0,085 mol) izopropyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-yl]-acetátu a metanol sa nahradí bezvodým izopropanolom. Reakčná zmes sa mieša počas 48 hodín pri teplote 50 °C namiesto pri izbovej teplote, čím sa získa 13,6 g 6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamid). Výťažok je 51,2 %. Produkt je vo všetkých ohľadoch rovnaký ako zlúčenina pripravená podľa príkladu 9.

Príklad 14

6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamid)

Opakuje sa spôsob podľa príkladu 9, avšak metyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-yl]-acetát sa nahradí 31,5 g (0,085 mol) benzyl-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-yl]-acetátu a metanol sa nahradí bezvodým acetonitrilom, čím sa získa 18,1 g 6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamidu). Výťažok reakcie je 69,5 %. Produkt je vo všetkých ohľadoch rovnaký ako zlúčenina pripravená podľa príkladu 9.

Príklad 15

6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamid)-hemitartarát

6-Metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamid) (10 g, 0,033 mol) sa rozpustí v 40 ml bezvodého metanolu, potom sa za miešania pridá 2,44 g L-(+)-vínnej kyseliny a 10 ml metanolu. Reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote počas 1 hodiny, precipitovaná kryštalická látka sa ochladí v chladiacom boxe cez noc, filtruje sa a premyje malým množstvom etanolu, čím sa získa 11,3 g 6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamid)-hemitartarátu vo forme bielych kryštálov. Výťažok reakcie je 92,7 %. Teplota topenia: 195-197 °C.

Podľa HPLC je čistota produktu vyššia než 99,8 %. Celkový obsah nečistôt je nižší než 0,2 %. Produkt plne spĺňa požiadavky uvedené v European Pharmacopoeia – Supplement 1998, 525.

Elementárna analýza pre C₄₂H₄₈N₆O₈ (764,9)

Vypočítané: C 65,95%, H 6,33%, N 10,99%

Namerané: C 65,71 %, H 6,23%, N 10,82%

IR (KBr) 3542, 3456, 2921, 1638, 1513, 1405, 1264, 1199, 1124, 1072, 918, 854, 797, 683, 599, 513.

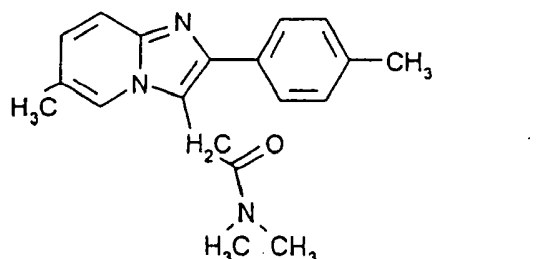
^1H NMR (CDCl_3): δ , ppm 8,04 (1H, d, J 0, 6 Hz, H-5); 7,52 (2H, d, J 8,0 Hz, H-2', 6'); 7,51 (1H, d, J 9, 2 Hz, H-8); 7,25 (2H, d, J 8,0 Hz, H-3', 5'); 7,12 (1H, dd, J 1,6 a 9, 2 Hz, H-7); 4,31 (1H, s); 4,12 (2H, s, CH_2); 3,13 (3H, s, NCH_3); 2,90 (3H, s, NCH_3); 2,34 (3H, s, CH_3 -4); 2,30 (3H, s, CH_3 -6);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ , ppm 173,4 (COOH); 168,2 (C=O); 142, 9 (C-8a); 142,5 (C-2); 136,7 (C-4'); 132,0 (C-1'); 129,3 (C3', 5'); 127,8 (C-2', 6'); 127,3 (C-7); 122,6 (C-5); 120,9 (C-6); 115,9 (C-8); 115,4 (C-3); 72,3 (CH); 37,1 (NCH_3); 35,5 (NCH_3); 29,1 (CH_2); 21,0 (CH_3 -4'); 18,0 (CH_3 -6).

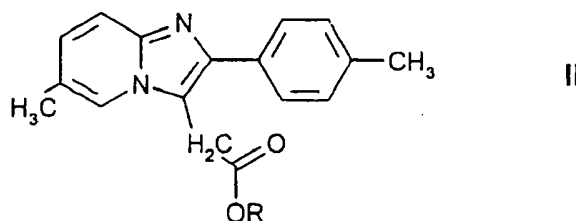
PATENTOVÉ NÁROKY

(Zmenené)

1. Spôsob prípravy 6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridín-3-(*N,N*-dimetyl-acetamidu) vzorca



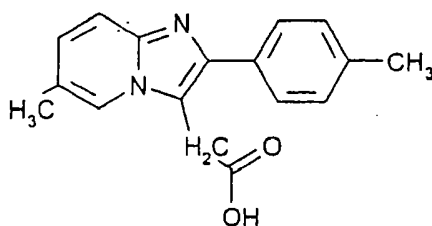
a jeho farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinou, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje reakciu esteru všeobecného vzorca



v ktorom substituent R je C₁₋₄alkylová alebo fenyl-C₁₋₄alkylová skupina, v polárnom protickom alebo aprotickom rozpúšťadle s dimetylamínom, a pokiaľ je žiaduce, premenu takto získanej zlúčeniny vzorca I na farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou.

2. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že ako východisková látka sa použije zlúčenina všeobecného vzorca II, v ktorom substituent R je metyl, etyl, izopropyl alebo benzyl.
3. Spôsob podľa nároku 1 alebo 2, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje uskutočnenie reakcie pri teplote v rozmedzí 5 až 50 °C.

4. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa uskutočnenie reakcie v metanole, etanole, izopropanole alebo acetonitrile.
5. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa izoláciu zlúčeniny vzorca I z reakčnej zmesi, pridanie dimetylamínu do matečného roztoku a opätovné izolovanie zlúčeniny vzorca I z matečného roztoku.
6. Spôsob prípravy esterov všeobecného vzorca II, v ktorom substituent R znamená C_{1-4} alkylovú skupinu alebo fenylo- C_{1-4} alkylovú skupinu, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa esterifikáciu derivátu octovej kyseliny vzorca



VIII

7. Spôsob podľa nároku 6, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa esterifikáciu zlúčeniny vzorca VIII alkoholom všeobecného vzorca



v ktorom substituent R má význam uvedený v nároku 6.

8. Spôsob podľa nároku 7, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa uskutočnenie reakcie v prítomnosti kyslého katalyzátora.

9. Spôsob podľa nároku 8, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje použitie chlorovodíka, koncentrovanej kyseliny sírovej alebo p-toluénsulfónovej kyseliny ako kyslého katalyzátora.
10. Spôsob podľa nároku 6, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje premenu kyseliny vzorca VIII na alkalickú soľ a alkyláciu uvedenej alkalickéj soli halogenidom všeobecného vzorca



v ktorom substituent R má význam uvedený v nároku 6 a X znamená halogén.

11. Spôsob podľa nároku 10, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje tvorbu alkalickéj soli so zodpovedajúcim hydroxidom alkalického kovu vo vodnom, vodno-alkoholickom alebo alkoholickom roztoku.
12. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 10 a 11, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje použitie zlúčeniny všeobecného vzorca XV, v ktorom X znamená chlór alebo bróm.