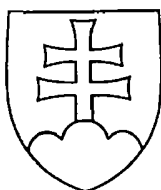


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **17. 8. 2001**
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: **PCT/EP00/08021**
 (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **17. 8. 2000**
 (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
 (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **1. 7. 2003**
 Vestník ÚPV SR č.: **7/2003**
 (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
 (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/09519**
 (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/14316**

(11), (21) Číslo dokumentu:

101-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

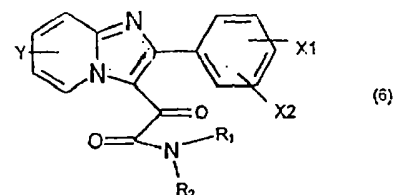
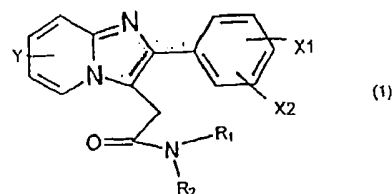
(51) Int. Cl.⁷:

C07D471/04
/(C07D471/04,
C07D235:00,
C07D221:00)

- (71) Prihlasovateľ: **Cilag AG, Schaffhausen, CH;**
 (72) Pôvodca: **Rey Max, Wallisellen, CH;**
Rössler Armin, Tengen, DE;
Derungs Giusep, Zürich, CH;
Pak Jae Kyoung, Zürich, CH;
 (74) Zástupca: **Guniš Jaroslav, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy imidazopyridínov**

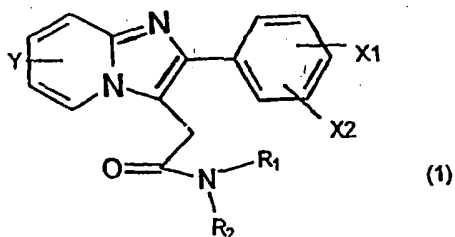
- (57) Anotácia:
 Opisuje sa spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom Y znamená vodík, halogén alebo C₁₋₄alkylovú skupinu, X₁ a X₂ znamenajú nezávisle od seba vodík, halogén alebo C₁₋₄alkoxy, C₁₋₆alkyl, CF₃, CH₃S, CH₃SO₂ alebo NO₂ skupinu a R₁ a R₂ znamenajú nezávisle od seba vodík alebo C₁₋₅alkyl skupinu s výhradou, že R₁ a R₂ obidva nepredstavujú vodík alebo ich soli. Ide o viacstupňový postup, pričom posledný krok pozostáva z redukcie zlúčeniny všeobecného vzorca (6), v ktorej Y, X₁ a X₂, R₁ a R₂ sú, ako je definované predtým, s vhodným redukčným činidlom, ako je napríklad zinok a ak sa požaduje, tak sa takto získaná zlúčenina vzorca (I) konvertuje na soľ. Produkty tohto spôsobu sú známe a majú použiteľné vlastnosti ako anxiolytiká.



Spôsob prípravy imidazopyridínov

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu prípravy imidazopyridínov všeobecného vzorca (1)



v ktorom:

Y znamená vodík, halogén alebo C₁₋₄ alkylovú skupinu,

X₁ a X₂ znamenajú, nezávisle na sebe, vodík, halogén alebo C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, CF₃, CH₃S, CH₃SO₂ alebo NO₂ skupinu a

R₁ a R₂ znamenajú, nezávisle na sebe, vodík, C₁₋₅ alkyl skupinu s výhradou, že R₁ a R₂ obidva nepredstavujú vodík, alebo ich soli.

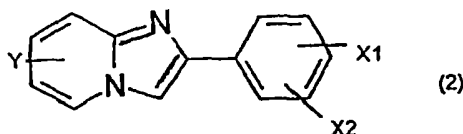
Doterajší stav techniky

Produkty tohto spôsobu sú známe, že majú farmakologické vlastnosti, napr. ako anxiolytiká, pozri Európsky patent č. 0 050 563. Spôsob prípravy zlúčenín vzorca 1 je opísaný v USA patente č. 4 794 185, 12. decembra 1988.

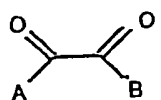
Podstata vynálezu

Predložený vynález sa týka účinnejšieho spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (1).

Podľa tohto vynálezu, zlúčeniny všeobecného vzorca (1) sa môžu pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (2)



v ktorej Y, X₁ a X₂, sú ako je definované predtým so zlúčeninou všeobecného vzorca (3)

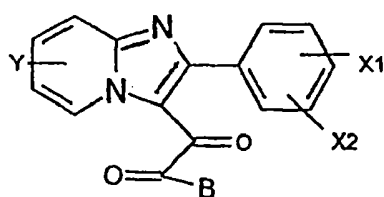


(3)

v ktorej :

A znamená halogén a B znamená halogén, C₁₋₄ alkoxy skupinu alebo NR₁R₂ skupinu, v ktorej R₁ a R₂ sú ako je uvedené vyššie.

vytvoria zlúčeninu všeobecného vzorca (4)

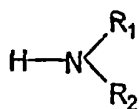


(4)

v ktorej Y, X₁ a X₂, sú ako je definované predtým,

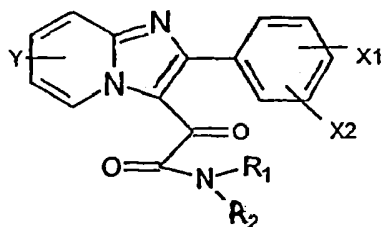
a, ak B znamená halogén alebo C₁₋₄ alkoxy skupinu,

zlúčenina všeobecného vzorca (4) reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca (5)



(5)

v ktorom R₁ a R₂ sú ako je uvedené vyššie, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (6)



(6)

v ktorej

v ktorej Y, X₁ a X₂, R₁ a R₂ sú ako je definované predtým.

K vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (1), sa môže pôsobiť na zlúčeninu vzorca (6) redukčným činidlom. A k je to žiadúce, zlúčenina vzorca (1) získaná predchádzajúcim postupom sa konvertuje na soľ.

Je výhodné ak vo vzorci (3) B znamená NR_1R_2 skupinu, v ktorej R_1 a R_2 sú ako je uvedené vyššie, v takom prípade sa zlúčenina (6) namiesto zlúčeniny (4) vytvorí priamo reakciou zlúčeniny (2) so zlúčeninou (3).

Ako sada vyššie uvedenej zlúčeniny (4) sa pripraví reakciou imidazopyridínu vzorca (2) so šťaveľovým kyslým derivátom vzorca (3). Táto reakcia sa výhodne uskutoční v aprotickom organickom rozpúšťadle, napríklad n-hexáne, cyklohexáne, acetonitrile, acetóne, etylacetáte, toluéne, metyl terc. butylétere alebo zmesi týchto rozpúšťadiel, výhodne v zmesi cyklohexánu s toluénom, pri teplote 0 až 100 °C, výhodne 0 až 10 °C, a v prítomnosti organickej bázy, napríklad terciárnych alkylamínov, pyridínu alebo substituovaných pyridínov, výhodne pyridínu. Ak vo vzorci (3) B znamená halogén alebo C_{1-4} alkoxy skupinu, takto získaný produkt (4) následne reaguje s primárnym alebo sekundárnym amínom vzorca (5), výhodne pri teplote 0 až 100 °C, výhodne 30 až 40 °C. Ak vo vzorci (3) B znamená NR_1R_2 skupinu, reakcia zlúčeniny (2) so zlúčeninou (3) priamo vedie k vzniku zlúčeniny (6) namiesto zlúčeniny (4), a nemusí sa uskutočniť úprava so zlúčeninou (5).

Takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca (6) potom reaguje s vhodným redukčným činidlom za vzniku zlúčeniny (1). Táto reakcia sa vhodne uskutoční v polárnom aprotickom rozpúšťadle, napríklad pyridíne, dimetylformamide alebo acetonitrile, výhodne pyridíne, za prítomnosti organickej kyseliny, napríklad kyseliny octovej, a acetylačného prípravku, napríklad acetanhydridu alebo acetylchloridu, výhodne acetanhydridu, pri teplote 25 až 75 °C, výhodne 50 až 55 °C. Vhodné redukčné činidlo je napríklad Zn.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (6) a ich príprava tiež tvoria súčasť predloženého vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava 6-metyl-N,N-dimetyl-2-(4-metylfenyl)imidazol [1,2-a]pyridín-3-glyoxyacetamidu, zlúčenina (6)

K suspenzii 10 g (45 mmol) 6-metyl-2-(4-metylfenyl)imidazol[1,2-a]pyridínu v zmesi 29 g toluénu a 28 g cyklohexánu sa pridalo 8,6 g (0,068 mmol) oxalylchloridu počas 15 minút pri teplote 0 až 5 °C. 3,6 g (45 mmol) pyridínu sa pridalo počas 5 minút pri teplote 0 až 5 °C. Výsledná emulzia sa zohriala na 65 až 70 °C a miešala počas 2 hodín. Potom sa ochladila na

30 až 35 °C a pridalo sa 8,4 g (187 mmol) dimetylamínu. K suspenzii sa pridalo 26,0 g vody a 2,3 g izopropanolu. Produkt sa izoloval filtráciou za získania titulnej zlúčeniny s 80 % výťažkom.

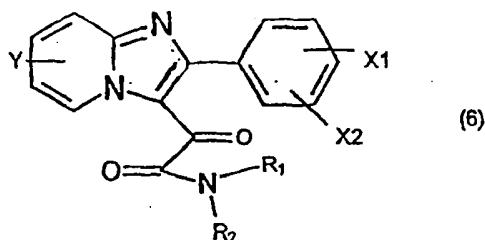
Príklad 2

Príprava N,N-dimetyl-2-[6-metyl-2-4-metylfenyl]imidazo[1,2-a]pyridín-3-yl]acetamidu, zlúčenina (1)

K suspenzii 150,0 g (0,467 mol) 6-metyl-N,N-dimetyl-2-(4-metylfenyl)imidazo[1,2-a]pyridín-3-glyoxyacetamidu a 105,0 g (1,605 mol) zinkového prášku v 443,0 g pyridínu sa pridal roztok 94,0 g (0,920 mol) acetanhydridu v 472,5 g kyseliny octovej počas 20 až 25 minút pri teplote nižšej ako 45 °C. Suspenzia sa zohriala na 50 až 55 °C a miešala počas 25 až 30 hodín. Nezreagovaný zinok sa odfiltroval a filtrát sa podrobil vákuovej destilácii. K zvyšujúcemu oleju sa pridalo 455,0 g vodného roztoku amoniaku. Vyzrážaná tuhá časť sa získala filtráciou a čistila rekryštalizáciou v 800,0 g metylizobutylketónu. Titulná zlúčenina sa získala v 65,6 % výťažku.

Patentové nároky

1. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (6)



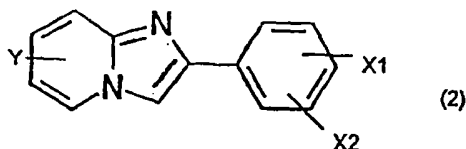
v ktorom:

Y znamená vodík, halogén alebo C_{1-4} alkylovú skupinu,

X_1 a X_2 znamenajú, nezávisle na sebe, vodík, halogén alebo C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkyl, CF_3 , CH_3S , CH_3SO_2 alebo NO_2 skupinu a

R_1 a R_2 znamenajú, nezávisle na sebe, vodík alebo C_{1-5} alkyl skupinu s výhradou, že R_1 a R_2 obidva nepredstavujú vodík,

pričom spôsob pozostáva z reakcie zlúčeniny všeobecného vzorca (2)



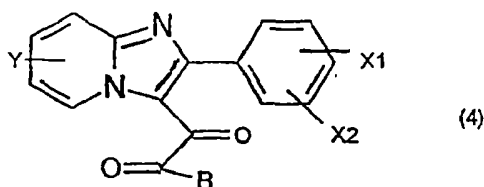
v ktorej Y, X_1 a X_2 , sú ako je definované predtým
so zlúčeninou všeobecného vzorca (3)



v ktorej :

A znamená halogén a B znamená halogén, C_{1-4} alkoxy skupinu alebo NR_1R_2 skupinu, v ktorej
 R_1 a R_2 sú ako je uvedené vyššie,

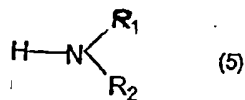
za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (4)



v ktorej Y, X₁ a X₂, sú ako je definované predtým,

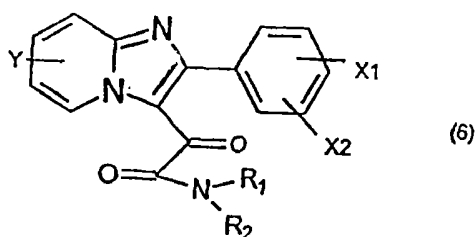
a, keď B znamená halogén alebo C₁₋₄ alkoxy skupinu,

zlúčenina všeobecného vzorca (4) reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca (5)



v ktorom R₁ a R₂ sú ako je uvedené vyššie.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca (6)



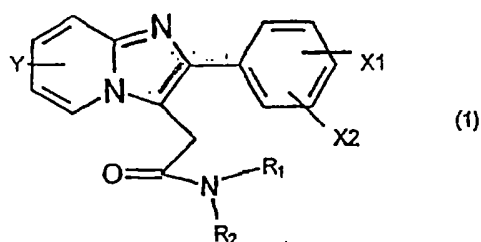
v ktorom:

Y znamená vodík, halogén alebo C₁₋₄ alkylovú skupinu,

X₁ a X₂ znamenajú, nezávisle na sebe, vodík, halogén alebo C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, CF₃, CH₃S, CH₃SO₂ alebo NO₂ skupinu a

R₁ a R₂ znamenajú, nezávisle na sebe, vodík alebo C₁₋₅ alkyl skupinu s výhradou, že R₁ a R₂ obidva nepredstavujú vodík.

3. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (1)



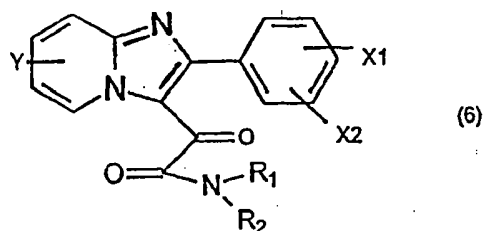
v ktorom:

Y znamená vodík, halogén alebo C₁₋₄ alkylovú skupinu,

X₁ a X₂ znamenajú, nezávisle na sebe, vodík, halogén alebo C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, CF₃, CH₃S, CH₃SO₂ alebo NO₂ skupinu a

R₁ a R₂ znamenajú, nezávisle na sebe, vodík alebo C₁₋₅ alkyl skupinu s výhradou, že R₁ a R₂ obidva nepredstavujú vodík,
alebo ich soli

pričom spôsob pozostáva z redukcie zlúčeniny všeobecného vzorca (6)



v ktorej Y, X₁ a X₂, R₁ a R₂ sú ako je definované predtým
s vhodným redukčným činidlom a ak sa požaduje, konvertuje sa takto získaná zlúčenina (1)
na soľ.

4. Spôsob podľa nároku 3, vyznačujúci sa tým, že redukčným činidlom je zinok.
5. Spôsob podľa nároku 3 alebo 4, vyznačujúci sa tým, že redukcia sa uskutoční v pyridíne, dimetylformamide, dimetylacetamide, acetonitrile, alebo ich derivátoch, za prítomnosti kyseliny octovej, kyseliny mravčej alebo kyseliny toluénsulfónovej a acetylačného prípravku,
6. Spôsob prípravy podľa nároku 5, vyznačujúci sa tým, že ako acetylačné činidlo sa použije acetanhydrid alebo acetylchlorid.