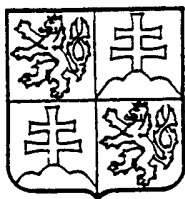


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 00425-92

(13) A3

(22) 12.02.92

(32) 13.02.91

(31) 91/02997

(33) GB

(40) 16.09.92

5(51) C 07 D 487/04.
A 61 K 31/44.
//(C 07 D 487/04.
211:68,
335:02)

(71) PFIZER INC., New York, New York, US

(72) Alker David dr., Birchington, GB
Bass Robert John dr., Birchington, GB
Cooper Kelvin dr., Noank, Connecticut, US

(54) Imidazopyridinové deriváty jako antagonisty
PAF/H1, způsob přípravy těchto sloučenin a
použití

(57) Imidazopyridinové deriváty obecného vzorce I, ve kterém X je CH nebo dusík, Z je CH=CH nebo síra, A je CH_2CH_2 , CH=CH, CH(OH)CH₂ nebo COCH₂, B je přímá vazba nebo -CH₂- -CH(CH₃)-₂ nebo -C(CH₃)₂- nebo v případě, že Z je CH=CH, potom B může tvořit cyklopentanový kruh připojený na sousední benzenový kruh, Y tvoří připojený benzo nebo thienylový kruh, který je případně substituován halogenem nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, n je nula, 1 nebo 2, a m je nula nebo 1. Tyto sloučeniny jsou antagonisty jak PAF, tak histaminu H₁ a používají se při léčení alergických zánětlivých onemocnění, jako například alergická rinitida. Do rozsahu rovněž náleží farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny a použití těchto sloučenin k léčení uvedených stavů a k výrobě prostředků použitelných v medicíně. Tyto sloučeniny se připraví reakcí příslušného piperidinového derivátu se vhodnou odpovídající kyselinou nebo aktivovaným derivátem této kyseliny.

425-92

017965	00310	01. IV 92	ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	PŘÍL. 1
--------	-------	-----------	----------------------------------	------------

Imidazopyridinové deriváty jako antagonisty PAF/ H_1 , způsob přípravy těchto sloučenin a použití.

Oblast techniky

Vynález se týká imidazopyridinových derivátů, konkrétně určitých 4-substituovaných-1-(2-methylimidazo-[4,5-c]-1-pyridyl)benzenových a -alkylbenzenových derivátů, které představují PAF/ H_1 antagonisty, dále způsobu přípravy těchto imidazopyridinových derivátů a použití těchto látek v medicíně. Tyto sloučeniny podle uvedeného vynálezu projevují jak antagonistické účinky k histaminu (H_1) tak i k faktoru stimulujícímu destičky (PAF) a z tohoto důvodu je možno tyto sloučeniny klinicky využít při léčení zánětlivých alergických onemocnění jak dýchacího traktu, jako jsou alergická rinitida (senná rýma), sinusitida (zánět paranasálních dutin) a astma, tak i kůže, jako je atopická dermatitida (zánět kůže) a urtikaria (kopřivka).

Dosavadní stav techniky

Akutní příznaky alergické rinitidy (senné rýmy), t.j. kýchání, nosní a oční sekrece a svědění, jsou většinou dobře kontrolovány antagonisty H_1 . Avšak tato činidla vyvolávají malou nebo žádnou úlevu od překrvení (otoku sliznic) způsobeného vazodilatací a otoku jehož příčinou je zvýšená vazkulární permeabilita. Kromě toho antagonisty H_1 neovlivňují shluky zánětlivých buněk, což přispívá k opožděné odezvě a k přecitlivělosti na alergen u chronických onemocnění. Síla otokové aktivity PAF společně s jeho známými vztahy k aktivaci mnoha typů zánětlivých buněk ukazuje, že antagonisty PAF mohou být účinné proti překrvení nezávislému na histaminu a zánětlivým projevům u alergické rinitidy. Sloučeniny podle uvedeného vynálezu jsou jak

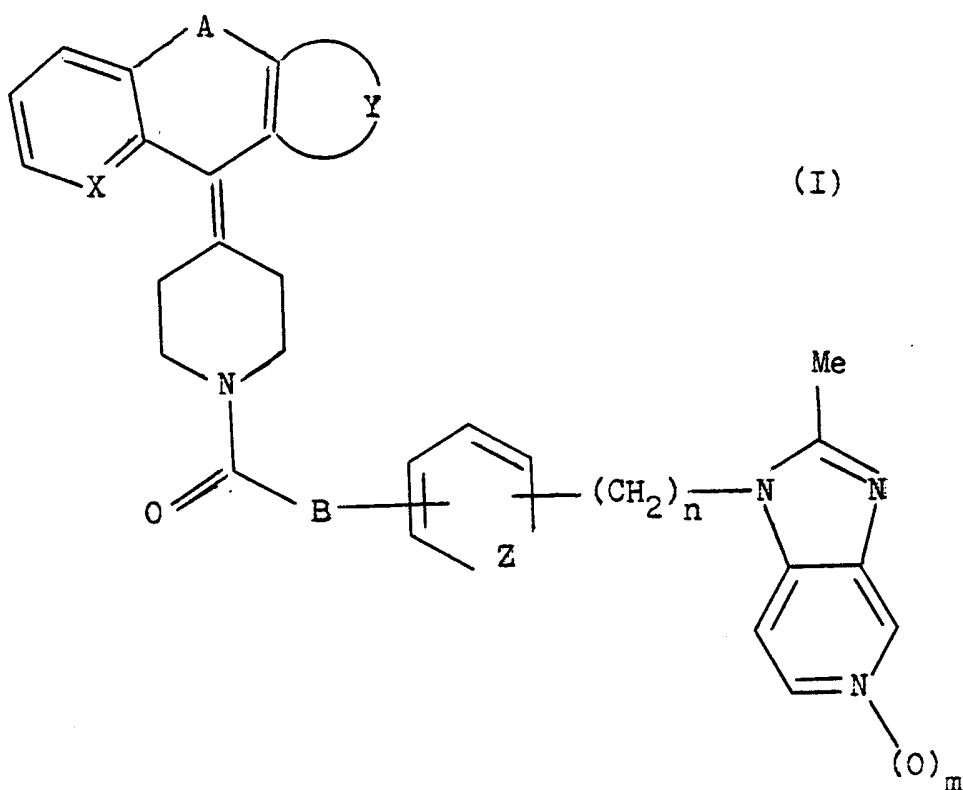
antagonisty PAF tak H_1 a jako takové mají schopnost zlepšit všechny hlavní příznaky chronické alergické rinitidy.

Kromě toho je třeba uvést, že i když histamin přispívá k akutní bronchokonstrikci při reakci na alergen při astmatu, má malý účinek na zpožděnou bronchokonstriktivní odezvu nebo na nespecifickou bronchiální hyperreaktivitu spojenou s akumulací zánětových buněk v dolních dýchacích cestách. Zapojení PAF v takovéto zánětlivé reakci spolu s jeho bronchokonstriktivní aktivitou podporuje potenciální roli jako současného antagonisty PAF a H_1 při léčení astma. Podobně lze očekávat, že duální antagonistá PAF/ H_1 bude lepší než samotné antihistaminy při léčbě alergických kožních onemocnění, jako jsou atopická dermatitida a urtikarie, poněvadž, i když antihistaminika redukují svědění a červenání kůže, jsou méně účinná proti pupínkové reakci spojené se zmnožováním zánětlivých buněk. Rovněž je možno předpokládat, že sloučeniny podle uvedeného vynálezu budou účinné při léčení i jiných stavů, u kterých jsou patafyziologické změny zprostředkovány jak histaminem, tak i na histaminu nezávislými zánětlivými pochody.

V evropské patentové přihlášce č. 0310386, jehož majitelem je stejná firma jako u předmětného vynálezu, se popisuje řada dihydropyridinových PAF antagonistů, u kterých substituentem na 2. poloze je zejména (2-methylimidazo- $\lceil$ 4,5- $\rceil$ pyrid-1-yl)fenylová skupina. V patentu Spojených států amerických č. 3 326 924 se popisují určité aza-dibenzo-cykloheptenové deriváty jako antihistaminika, přičemž do skupiny těchto sloučenin patří také 3-aza-5-(4-piperidyliden)-10,11-dihydro-5H-dibenzo $\lceil$ a,d $\rceil$ -cyklohepten a jeho 4-aza analog (5,6-dihydro-11-(4-piperidyliden)-11H-benzo $\lceil$ 5,6 $\rceil$ -cyklohepta $\lceil$ 1,2- $\rceil$ pyridin), a rovněž tak 7- a 8-chlor a 7,8- a 9-methylové deriváty odvozené od těchto sloučenin.

Podstata vynálezu

Podstatou uvedeného vynálezu jsou nové imidazo-
pyridinové deriváty obecného vzorce I



ve kterém znamená :

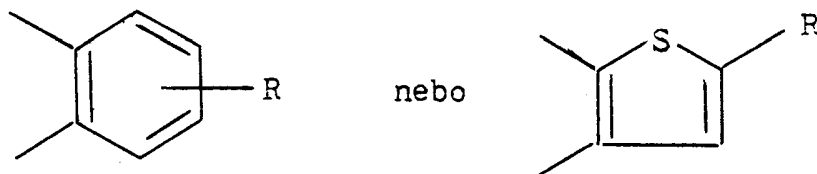
X skupinu CH nebo dusík ,

Z skupinu CH=CH nebo síru,

A je skupina CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ nebo COCH_2 ,

B je přímá vazba nebo skupina $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ nebo $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, nebo v případě, že Z je skupina $\text{CH}=\text{CH}$, potom B může tvořit cyklopentanový kruh připojený na přilehlý benzenový kruh,

Y doplňuje připojený kruh a představuje



ve kterých R znamená atom vodíku, halogenu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

n je 0, 1 nebo 2, a

m je 0 nebo 1,

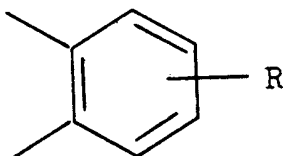
a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

Při definování výše uvedených sloučenin se termínem halogen míní atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, uvedené alkylové skupiny nebo alkoxy skupiny obsahující 3 nebo více atomů uhlíku mohou mít přímý řetězec nebo rozvětvený řetězec, přičemž spojovací skupina A může být připojena libovolným způsobem, jestliže je asymetrická. V případě, že tyto sloučeniny podle uvedeného vynálezu obsahují asymetrická centra, potom tyto sloučeniny mohou existovat ve formě enantiomerů a diastereoisomerů. Tyto isomery je možno oddělit fyzikálními metodami, jako je například frakční krystalizace nebo chromatografická metoda, přičemž se vychází ze základních sloučenin nebo ze vhodných solí nebo derivátů těchto sloučenin. Do rozsahu uvedeného vynálezu náleží všechny enantiomery, ať již oddělené nebo neoddělené.

Uvedenými farmaceuticky přijatelnými solemi s kyselinami odvozenými od sloučenin podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I, které tvoří tyto adiční soli, jsou takové adiční soli, které jsou odvozené od kyselin, které tvoří tyto netoxické adiční soli, jako jsou například soli odvozené od kyseliny chlorovodíkové, od kyseliny bromovodíkové, od kyseliny sírové nebo hydrogensírové,

od kyseliny fosforečné nebo kyseliny hydrogenfosforečné,
od kyseliny octové, od kyseliny citronové, od kyseliny
fumarové, od kyseliny glukonové, od kyseliny mléčné,
od kyseliny jantarové a od kyseliny vinné.

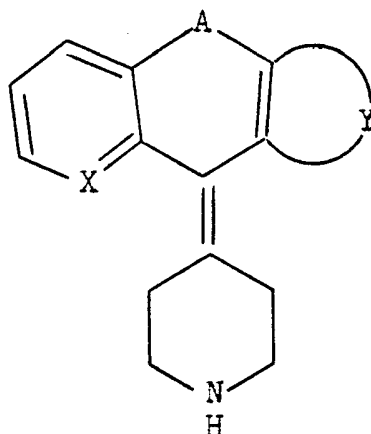
Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu
X představuje dusík, Z je skupina $\text{CH}=\text{CH}$ a Y dopl-
ňuje benzo-připojený kruh a představuje



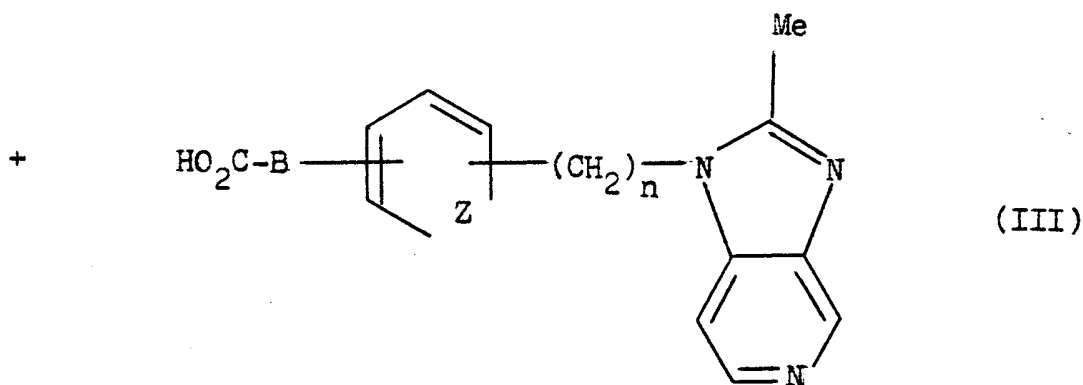
zejména je výhodné, jestliže R je vodík nebo chlor.
Ve výhodném provedení představuje B přímou vazbu
nebo skupinu CH_2 a n je 0 a m je 0. Zejména
výhodné jsou sloučeniny podle uvedeného vynálezu, ve kterých
R představuje chlor, B je přímá vazba, A je skupina
 CH_2CH_2 , n je 0 a m je 0.

Zejména výhodnou sloučeninou podle uvedeného
vynálezu je 4-(8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklo-
hepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)-1-[4-(2-methylimidazo-
[4,5-c]pyrid-1-yl)-benzoyl]piperidin.

Sloučeniny podle vynálezu, ve kterých m je 0,
je možno připravit následujícím způsobem, který zahrnuje
reakci piperidinového derivátu obecného vzorce II s kyse-
linou (nebo s aktivovaným derivátem této kyseliny) obec-
ného vzorce III :



(II)



(III)

Tato reakce sloučenin obecného vzorce II a III se provede běžně používanou metodou amidové adice. Podle jednoho z možných způsobů se reakce provádí s reakčními složkami rozpuštěnými v organickém rozpouštědle, jako je například dichlormethan, za použití diimidového kondenzačního činidla, jako je například 3-(dimethylaminopropyl)-1-ethylkarbodiimid nebo N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu v přítomnosti 1-hydroxybenzotriazolu a organické bazické sloučeniny, jako je například N-methylmorfolin. V obvyklém provedení se tato reakce dokončí v časovém intervalu 2 až 24 hodin při teplotě místnosti a takto získaný produkt se potom isoluje běžně používanými metodami, jako je napří-

promývání vodou nebo odfiltrování, přičemž účelem je odstranění močovinového vedlejšího produktu a rozpouštědla. Takto získaný produkt je možno dále čistit krystalizací nebo chromatografickým způsobem, jestliže je to zapotřebí.

Po provedení této reakce je možno provést řadu následných transformačních reakcí. Takto je možno provést například redukci získaného produktu, ve kterém A znamená skupinu COCH_2 , což se provede například borohydridem sodným a výsledkem je odpovídající sloučenina, ve které A představuje skupinu CH(OH)CH_2 . Dále je rovněž možno připravit N-oxidy (t.zn. sloučeniny, ve kterých m je 1) oxidací odpovídajícího imidazopyridinu (t. zn. sloučeniny, ve které m je 0) za použití například kyseliny 3-chlorperbenzoové.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II je možno připravit metodami známými z literatury náležící do dosa-
vadního stavu techniky za použití postupů podle Engelhardta a kol., viz J. Med. Chem., 1956, 8, 829; podle Waldvogela a kol., viz Helvetica Chimica Acta, 1976, 59, 866; a za použití postupu podle patentu Spojených států amerických č. 3 326 924. Výchozí sloučeniny obecného vzorce III je možno připravit za použití postupu popsáno v evropském patentu č. 0310386 a za použití postupů uvedených v "Přípravách", které budou uvedeny dále.

Účinnost sloučenin podle uvedeného vynálezu jako antagonistů H_1 byl prokázán jejich schopností inhibovat histaminem vyvolanou kontrakci trachey in vitro u morčete. Test byl proveden následujícím způsobem:

Spirálovitě nařezané proužky trachey morčete byly suspendovány pod napětím (2g) v roztoku obsahujícím 15 mililitrů Krebsova pufru (složení: 118 mM chloridu sodného,

4,62 mM chloridu draselného, 1,16 mM síranu hořečnatého, 1,18 mM dihydrogenfosforečnanu draselného, 25 mM hydrogenuhličitanu sodného, 11mM glukozy, 2,5 mM chloridu vápenatého) a dále indomethacin ($2 \mu\text{M}$), který byl průběžně syčen plynem (95 % kyslíku, 5 % oxidu uhličitého).

Po vyrovnávací době trvající 45 minut byl do uvedeného roztoku přidán dihydrochlorid histaminu až do dosažení konečné koncentrace 10^{-5} M a výsledná kontrakce byla isometricky zaznamenávána. Za 30 minut po začátku kontrakce byla tkáň promyta pufrům dokud plně nerelaxovala do výchozího stavu. Potom pokračovala další histaminová kontrakce (30 minut) a další promytí. Tkáně byly podrobeny kontrakci potřetí, ale nebyly promyty. Po kontrakci trvající 30 minut byla do roztoku přidána první dávka testované sloučeniny a účinky byly zaznamenávány po dobu 20 minut. Každých 20 minut byly přidávány zvýšené kumulované dávky testované sloučeniny a účinky byly vyhodnoceny. Hodnota IC_{50} byla vypočtena jako koncentrace sloučeniny, která je potřebná k 50-ti procentní relaxaci třetí kontrakce podporované histaminem.

Účinnost sloučenin podle uvedeného vynálezu jako PAF antagonistů byla prokázána jejich schopností inhibovat destičky shlukující aktivitu PAF in vitro. Testování bylo provedeno následujícím způsobem :

Vzorky krve odebrané od králíka byly rozpuštěny do 0,1 objemu (77 mM) dvojsodné soli ethylendiamin-tetraoctové kyseliny a tyto vzorky byly odstředěny při 150 g po dobu 15 minut za účelem získání plazmy bohaté na destičky. Tato plazma byla potom odstřeďována při 2000g po dobu 10 minut, přičemž byla získána peleta s destičkami, která byla potom promyta roztokem pufru (složení : 4 mM dihydrogenfosforečnanu draselného, 6 mM hydrogenfosforečnanu dvojsodného, 100 mM chloridu sodného, 55 mM

glukozy a 0,1 % bovinní sérový albumin ; pH 7,25) a nakonec znovu suspendována v roztoku pufru na koncentraci $2 \cdot 10^8$ destiček/mililitr. Takto promyté destičky byly preinkubovány mícháním po dobu 2 minut při teplotě 37°C v agregometru za přítomnosti systému odstraňujícího ADP (1 mM fosfát kreatininu, 27 U/ml kreatininfosfokinázy a 10 mM chloridu hořečnatého), 1 mM chloridu vápenatého a buďto samotného vehikula (dimethylsulfoxid) nebo vehikula obsahujícího danou testovanou sloučeninu. C_{18} -PAF byl přidán v dostatečné koncentraci s cílem získat maximální agregační reakce v nepřítomnosti testované sloučeniny (10^{-8} až 10^{-9} M) a agregace destiček byla měřena sledováním zvýšené světelné průchodnosti roztoku. Tento pokus byl opakován za použití řady koncentrací testované sloučeniny, přičemž koncentrace sloučeniny, která je potřebná ke snížení odezvy o 50 % z maximální hodnoty byla zaznamenána jako hodnota IC_{50} .

Účinnost sloučenin podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I jako duálního (společného) antagonisty PAF a H_1 byla demonstrována in vivo schopností těchto sloučenin inhibovat zvýšení kutánní vaskulární permeability vyvolané intradermální injekcí PAF nebo histaminu u myši. Zvířatům byla testovaná sloučenina podávána orálně nebo intravenózně. Čtyřicet pět minut (v případě orálního podávání) nebo deset minut (v případě intravenózního podávání) po podání testované sloučeniny byla každému zvířeti dána jedna intradermální injekce buďto histaminu (13,5 nmolů) nebo PAF (30 pmolů) na hřbet těsně za hlavičkou. Okamžitě po vstříknutí byla zvířeti podána intravenózně injekce barviva Evansova modř (250 μl , 6,25 mg/ml). Po třiceti minutách byla zvířata usmrcena lethální injekcí pentobarbitonu, kůže ze hřbetu byla stažena a místa intradermálního zamodření byla vyňata. Rozsah zamodření byl měřen extrahováním barviva z modřin formamidem po dobu 24 hodin při teplotě 70°C a zaznamenáváním absorpce při 620 nm pomocí spektro-

fotometru. Hodnota ID_{50} byla vyhodnocena jako dávka sloučeniny, která snižuje absorbanci (zamodrání) o 50 % v porovnání s neošetřenými kontrolními vzorky.

V případě terapeutického použití jsou sloučeniny podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I obvykle podávány ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, zvoleným s ohledem na zamýšlený způsob podávání a na zaběhnutou farmaceutickou praxi. Například je možno uvést, že tyto látky mohou být podávány orálně ve formě tablet obsahujících taková vehikula jako je škrob nebo laktoza, nebo ve formě kapslí nebo čoček, obsahujících látku samotnou nebo směs s vehikulem, nebo mohou být podávány ve formě elixírů nebo suspenzí obsahujících aromatická činidla nebo barviva. Tyto látky mohou být podávány jako injekce parenterální, například intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně. V případě parenterálního podávání je nejlepší použít formu sterilního vodného roztoku, který může obsahovat i další jiné látky, jako například dostatečné množství soli nebo glukózy za účelem přípravy roztoku isotonického s krví.

V případě podávání těchto látek lidem při léčbě nebo profylaxi alergických nebo zánětových stavů, se orální dávka sloučenin podle uvedeného vynálezu obvykle pohybuje v rozmezí od asi 2 miligramů do 1000 miligramů denně pro průměrného dospělého pacienta (70 kg). Takže pro typického dospělého pacienta obsahuje jednotlivá tableta nebo kapsle 1 až 500 miligramů účinné látky společně se vhodným farmaceuticky přijatelným vehikulem nebo nosičovou látkou. V případě intravenózního podávání se dávka obvykle pohybuje v rozmezí od 1 miligramu do 10 miligramů na jednu dávku, podle konkrétní potřeby. Při léčení alergického astmatu a rinitidy je výhodným způsobem podávání léku intranazální podávání nebo inha-

lace prostřednictvím rozprašovače nebo aerosolu. Úroveň dávky při tomto způsobu podávání se pohybuje v rozmezí od 0,1 miligramu do 50 miligramů na jednotlivou dávku, což se volí podle dané potřeby. Při praktickém použití těchto sloučenin stanoví potřebnou dávku pro každý jednotlivý případ ošetřující lékař tak, aby byla pro každého jednotlivého pacienta tato dávka nejvýhodnější, přičemž tato dávka závisí na věku pacienta, na jeho hmotnosti a na reakci projevující pacient na danou sloučeninu. Výše uvedené dávky jsou pouze příkladné a platí pro průměrné případy, přičemž se mohou samozřejmě vyskytnout případy, kdy je zapotřebí použít větších nebo menších dávek, než jaké byly uvedeny, a i tyto rozsahy náleží do uvedeného vynálezu.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od této sloučeniny, společně s farmaceuticky přijatelnou nosičovou látkou nebo ředidlem.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží použití sloučenin obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelných solí odvozených od těchto sloučenin v medicíně, zejména použití těchto sloučenin pro léčení alergických a zánětlivých stavů u lidí.

Příklady provedení vynálezu

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I a postup jejich přípravy budou v dalším ilustrovány s pomocí konkrétních příkladů provedení. Čistota těchto sloučenin byla stanovována běžným způsobem za použití chromatografie v tenké vrstvě Merck Kieselgel 60 F₂₅₄. Dále byla zaznamenávána spektra ¹H-nukleární magnetické rezonance za použití spektrometrů Nicolet QE-300 nebo Bruker AC-300, přičemž ve všech případech

bylo dosaženo výsledků, které byly ve shodě s předpokládanými strukturami. Chemický posun je uváděn v dílech na milion dílů s klesající tendencí, přičemž bylo použito tetramethylsilanu, a pro označení hlavních píků bylo použito běžných značek : s , singlet ; d , dublet ; t , triplet ; m , multiplet a br, široké pásmo.

P ř í k l a d 1

Postup přípravy hemihydrátu 4-(8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)-1-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoyl]piperidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl roztok obsahující 4-(8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)piperidin (v množství 224 miligramů, což odpovídá 0,75 mmolu) a 4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoovou kyselinu (v množství 190 miligramů, což odpovídá 0,75 mmolu) v dichlormethanu (v množství 12 mililitrů), zpracováván postupně hydrátem 1-hydroxybenzotriazolu (v množství 102 miligramy, což odpovídá 0,75 mmolu) , hydrochloridem 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (v množství 290 miligramů, což odpovídá 1,5 mmolu) a 4-methylmorfolinem (v množství 165 μ l, což odpovídá 1,5 mmolu). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 16 hodin, potom byla promyta vodou, potom byla sušena zapoužití síranu hořečnatého a nakonec byla odpařena. Takto získaný zbytek byl potom přečištěn chromatografickým postupem na silikagelu za použití dichlormethanu a 3 až 4 %-ního roztoku methanolu jako rozpouštědla. Vhodné frakce byly potom spojeny a odpařeny, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 113 gramů, což odpovídá výtěžku 27 %) ve formě bezbarvé pěny,

která byla charakterizována jako hemihydrát.

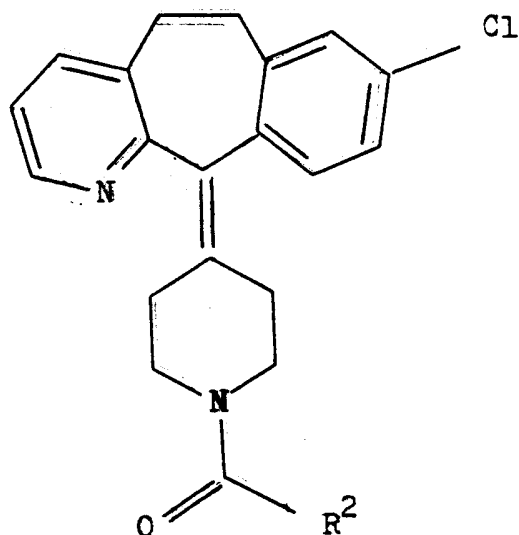
Analýza pro $C_{33}H_{28}ClN_5O \cdot 0,5 H_2O$:

požadováno : C = 71,4 H = 5,3 N = 12,6 %

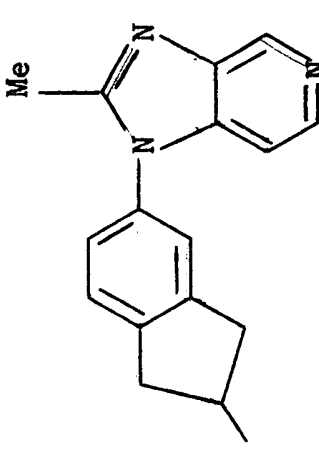
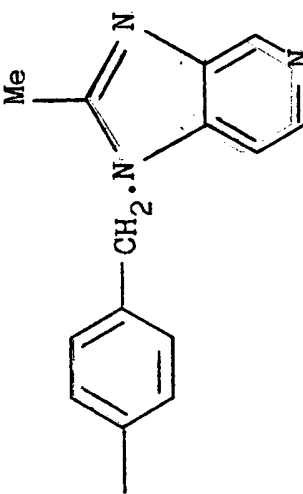
nalezeno : C = 71,1 H = 5,2 N = 12,3 % .

P ř í k l a d y 2 - 6

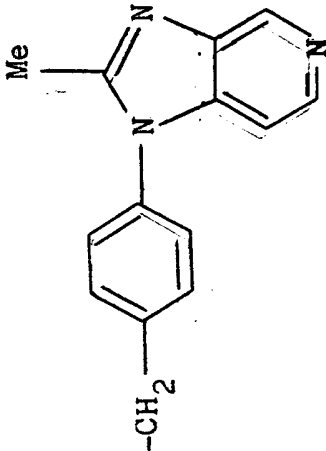
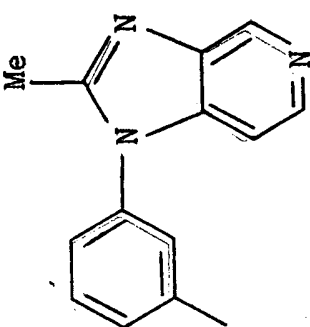
Podle těchto příkladů byly připraveny následující sloučeniny reakcí 4-(8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]-cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)piperidinu se vhodnou kyselinou za použití stejného postupu jako je postup podle příkladu 1, a takto získané sloučeniny s jejich charakteristikami jsou uvedeny v následující tabulce.



T a b u l k a

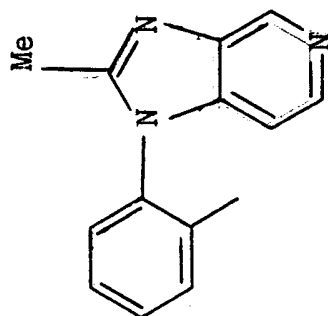
Příklad č.	R ²	Charakterizovaná forma	Analýza (%)			
			C	H	N	(teoretické hodnoty v závorce)
2		pěna, hemihydrát	72,8	5,7	11,7	
			(72,6)	(5,6)	(11,8)	
3		pěna, hemihydrát	71,9	5,6	12,3	
			(71,7)	(5,5)	(12,3)	

Tabulka (pokračování)

Příklad č.	R ²	Charakterizovaná forma	Analýza (%) (teoretické hodnoty v závorce)		
			C	H	N
4		pěna, hemihydrát	71,9 (71,7)	5,6 (5,5)	12,3 (12,3)
5		pěna, 0,25 EtOAc	72,0 (71,9)	5,3 (5,1)	12,3 (12,6)

Tabulka (pokračování)

Příklad č.	R ²	Charakterizovaná forma	Analýza (%)		
			(teoretické hodnoty v závorce)		
			C	H	N



6

pěna,
0,25 EtOAc

71,5 5,5 12,4
(71,9) (5,1) (12,6)

P ř í k l a d 7

Postup přípravy hemihydrátu 4-(5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoyl]-piperidinu.

Sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu byla připravena stejným způsobem jako je postup podle příkladu 1, přičemž bylo použito hydrochloridu 4-(5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)piperidinu (viz J. Med. Chem. 1965, 8, 829) místo 4-(8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)piperidinu. Tato výše uvedená sloučenina byla získána ve formě bezbarvé pěny, přičemž byla charakterizována jako hemihydrát.

Analýza pro $C_{34}H_{28}N_4O \cdot 0,5 H_2O$:

vypočteno : C = 78,9 H = 5,8 N = 10,8 %

nalezeno : C = 78,9 H = 5,6 N = 11,0 % .

P ř í k l a d 8

Postup přípravy 1-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)-benzoyl]-4-(10-oxo-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]thiofen-4-yliden)piperidinu.

Tato výše uvedená sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup podle příkladu 1, přičemž bylo použito 4-(10-oxo-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]thiofen-4-yliden)piperidinu (viz. Helv. Chim. Acta, 1976, 59, 866) místo 4-(8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)piperidinu. Tato výše uvedená sloučenina byla získána ve formě bezbarvé pěny, která byla charakterizována jako monohydrát.

Analýza pro $C_{32}H_{26}N_4O_2S \cdot H_2O$:

vypočteno : C = 70,0 H = 5,1 N = 10,2 %
nalezeno : C = 70,1 H = 5,1 N = 10,1 % .

P ř í k l a d 9

Postup přípravy 4-(8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)-1-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl-5-oxid)benzoyl]piperidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl roztok obsahující 3-chlorperbenzoovou kyselinu (koncentrace 50 % , 126 miligramů, což odpovídá 0,37 mmolu) v dichlormethanu (v množství 3 mililitry) přidáván po kapkách během intervalu 10 minut k míchanému roztoku chlazenému na ledové lázni, který obsahoval hemihydrát 4-(8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)-1-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)-benzoyl]piperidinu (v množství 200 miligramů, což je 0,37 mmolu), viz příklad 1. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 0 °C po dobu 19 hodin, přičemž potom byl tento materiál zpracováván dalším podílem 3-chlorperbenzoové kyseliny (v množství 25 miligramů), a potom byla tato reakční směs promíchávána na lázni chlazené ledem po dobu dalších 25 hodin, potom byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom vodou, přičemž potom byl tento podíl sušen za pomoci síranu hořečnatého a odpařen. Takto získaný zbytek byl potom čištěn chromatografickým postupem na silikagelu za použití dichlormethanu plus 5 % methanolu plus 0,1 až 0,5 %-ního nasyceného vodného roztoku amoniaku jako elučního činidla. Vhodné frakce byly potom spojeny a odpařena, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví (v množství 44 miligramů, což je výtěžek 21 %) ve formě bezbarvé sklovité látky .

Teplota tání : 176 - 180 °C ,
tato látka byla charakterizována svým ^1H -NMR spektrem.

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 9,03 (1H, s) , 8,39 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
8,04 (1H, s), 7,64 (2H, d, $J=8\text{Hz}$) ,
7,37 (2H, d, $J=8\text{Hz}$) 6,95 - 7,25 (6H, m) ,
3,25 - 4,15 (4H, m) 1,7-3,0 (8H, m) .

P ř í k l a d 10

Postup přípravy 4-(10-hydroxy-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]7-cyklohepta[1,2-b]thiofen-4-yliden)-1-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoyl]piperidinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl roztok obsahující 1-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoyl]-4-(10-oxo-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]7-cyklohepta[1,2-b]thiofen-4-yliden)piperidin (v množství 200 miligramů, což odpovídá 0,38 mmolu, viz příklad 8, a borohydrid sodný (v množství 200 miligramů) v methanolu (v množství 20 mililitrů) promícháván při teplotě místnosti po dobu 4 hodin a potom byl tento roztok odpařen. Takto získaný zbytek byl potom rozdělen mezi dichlormethan a vodu a organická vrstva byla potom promyta vodou, potom byl tento podíl sušen síranem hořečnatým a nakonec byl odpařen. Takto získaný zbytek byl potom triturován hexanem, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 70 miligramů, což je výtěžek 35 %) ve formě bezbarvé pěny, která byla charakterizována jako dihydrát.

Analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$:

vypočteno : C = 67,5 H = 5,6 N = 9,9 %
nalezeno : C = 67,9 H = 5,4 N = 9,6 % .

P ř í k l a d 11

Postup přípravy 4-(8-chlor-5,6-dihydro-6-oxo-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)-1-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoyl]piperidinu.

Tato výše uvedená sloučenina byla připravena stejným způsobem jako v příkladu 1, přičemž podle tohoto provedení bylo použito 4-(8-chlor-5,6-dihydro-6-oxo-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)piperidinu (viz J. Org. Chem. 1990, 55, 3341) místo 4-(8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)-piperidinu. Tato výše uvedená sloučenina v záhlaví tohoto příkladu byla získána ve formě bezbarvé gumovité látky, která byla charakterizována obsahem 1,5 ekvivalentu vody.

Analýza pro $C_{33}H_{26}ClN_5O_2 \cdot 1,5 H_2O$:

vypočteno	:	C = 67,0	H = 4,9	N = 11,9 %
nalezeno	:	C = 67,2	H = 5,2	N = 11,4 %

P ř í k l a d 12

Postup přípravy 4-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoyl]piperidinu.

Tato výše uvedená sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup v příkladu 1, přičemž při provádění postupu podle tohoto provedení bylo použito 4-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-piperidinu, viz evropský patent EP-A-0347123, 1989, místo 4-(8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)piperidinu. Tato výše uvedená sloučenina v záhlaví tohto příkladu byla získána ve formě bezbarvé pěny (v množství 248 miligramů, což odpovídá výtěžku

48 %) a tato látka byla charakterizována jako hemihydrát.

Analýza pro $C_{34}H_{30}N_2O \cdot 0,5 H_2O$:

vypočteno : C = 78,5 H = 6,0 N = 10,8 % ,

nalezeno : C = 78,4 H = 5,9 N = 10,7 % .

P ř í k l a d 13

Postup přípravy 4-(8-chlor-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)-1-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)-benzoyl]piperidinu.

Tato výše uvedená sloučenina uvedená v záhlaví byla připravena stejným způsobem jako je postup podle příkladu 1, přičemž podle tohoto provedení bylo použito 4-(8-chlor-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)-piperidinu, viz patentová přihláška WO 88/03138, 1988, místo 4-(8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)piperidinu. Tato výše uvedená sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu, byla získána ve formě bezbarvé gumovité hmoty :

Rf 0,25 (oxid křemičitý, rozpouštědlový systém : CH_2Cl_2 , CH_3OH , NH_4OH v poměru 98 : 7 : 1) ,
a tato látka byla charakterizována svým hmotovým spektrem :
 M/e , M^+ = 543 ($C_{33}H_{26}ClN_5O$) .

P ř í k l a d 14

Postup přípravy 4-(5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)-1-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)-benzoyl]piperidinu.

Tato výše uvedená sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup podle příkladu 1, přičemž podle tohoto provedení bylo použito 4-(5,6-dihydro-11H-

benzo/[5,6]cyklohepta/[1,2-b]pyrid-11-yliden)piperidinu ,
viz J. Med. Chem, 1972, 15, 750, místo 4-(8-chlor-5,6-
dihydro-11H-benzo/[5,6]cyklohepta/[1,2-b]pyrid-11-yliden)-
piperidinu. Tato výše uvedená sloučenina uvedená v záhlaví
tohoto příkladu byla získána ve formě béžové pevné látky.
Teplota tání : 243 - 245 °C ,
a tato látka byla charakterizována obsahem 0,67 ekvivalentů
vody ;

Analýza pro $C_{33}H_{29}N_5O \cdot 0,67 H_2O$:

vypočteno : C = 75,7 H = 5,8 N = 13,4 %
nalezeno : C = 75,7 H = 5,9 N = 13,4 % .

P ř í k l a d 15

Postup přípravy 4-(8-chlor-5,6-dihydro-6-hydroxy-11H-benzo-
/[5,6]cyklohepta/[1,2-b]pyrid-11-yliden)-1-/[4-(2-methyl-
imidazo/[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoyl]piperidinu.

Tato výše uvedená sloučenina byla připravena
stejným postupem jako je postup v příkladu 10, přičemž
při tomto postupu byla provedena redukce 4-(8-chlor-
5,6-dihydro-6-oxo-11H-benzo/[5,6]cyklohepta/[1,2-b]pyrid-11-
yliden)-1-/[4-(2-methylimidazo/[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoyl]-
piperidinu za pomoci borohydridu sodného (použitá sloučenina
viz příklad 11). Tato sloučenina uvedená v záhlaví tohoto
příkladu byla připravena ve formě bezbarvé gumovité látky.
Rf 0,30 (silikagel, rozpouštědlový systém : CH_2Cl_2 , CH_3OH ,
 NH_4OH v poměru 93 : 7 : 1) ,
a tato látka byla charakterizována svým hmotovým spektrem :
M/e , $M^+ = 561 (C_{33}H_{28}ClN_5O_2)$.

P ř í k l a d 16

Postup přípravy 4-(8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo/[5,6]cyklo-

hepta-1,2-b7-pyrid-11-yliden)-1-4-(2-methylimidazo-4,5-c7-pyrid-1-yl)-thien-2-oyl7piperidinu.

Tatovýše uvedená sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup podle příkladu 1, přičemž podle tohoto provedení bylo použito 5-(2-methylimidazo-4,5-c7-pyrid-1-yl)thiofen-2-karboxylové kyseliny, viz dále uvedená Příprava 8, v množství 185 miligramů, místo 4-(2-methylimidazo-4,5-c7pyrid-1-yl)benzoové kyseliny. Tato sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu byla připravena ve formě červenohnědě zbarvené pěny (získána v množství 121 miligramů, což odpovídá výtěžku 38,5 %), přičemž tato látka byla charakterizována jako seskvihydrát.

Analýza pro $C_{31}H_{26}ClN_5OS \cdot 1,5 H_2O$:

vypočteno : C = 64,3 H = 5,0 N = 12,1 % ,

nalezeno : C = 64,3 H = 4,8 N = 12,0 % .

P ř í k l a d 17

Postup přípravy 4-(8-methyl-5,6-dihydro-11H-benzo-5,67cyklohepta-1,2-b7pyrid-11-yliden)-1-4-(2-methylimidazo-4,5-c7pyrid-1-yl)benzoyl7piperidinu.

Sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu byla připravena stejným způsobem jako je postup podle příkladu 1, přičemž podle tohoto provedení bylo použito 4-(8-methyl-5,6-dihydro-11H-benzo-5,67cyklohepta-1,2-b7pyrid-11-yliden)piperidinu, viz. J. Med. Chem., 1991, 34, 457-461, v množství 300 miligramů, místo 4-(8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo-5,67cyklohepta-1,2-b7pyrid-11-yliden)piperidinu. Tato sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu byla získána ve formě sklovité hmoty (v množství 270 miligramů, což odpovídá výtěžku 49,6 %), přičemž tato látka byla charakterizována obsahem 0,25 molu

dichlormethanu.

Analýza pro $C_{34}H_{31}N_5O \cdot 0,25 CH_2Cl_2$:

vypočteno : C = 75,2 H = 5,8 N = 12,8 % ,

nalezeno : C = 74,8 H = 6,0 N = 12,7 % .

P ř í k l a d 18

Postup přípravy 4-(8-chlor-5,6-dihydro-5-oxo-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)-1-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)-benzoyl]piperidinu.

Tato výše uvedená sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup podle příkladu 1, přičemž při provádění postupu podle tohoto provedení bylo použito 4-(8-chlor-5,6-dihydro-5-oxo-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)piperidinu, viz J. Org. Chem, 1990, 55, 3341 , v množství 80 miligramů, místo 4-(8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)piperidinu. Tato výše uvedená sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu byla získána ve formě žlutohnědě zbarvené pěny (v množství 60 miligramů, což odpovídá výtěžku 43,5 %) .
Rf 0,08 (silikagel, rozpouštědlový systém : $CH_3CO_2C_2H_5$, CH_3OH , NH_4OH v poměru 80 : 20 : 1) ;
m/e; $M^+ = 559$ ($C_{33}H_{26}ClN_5O_2$) .

P ř í k l a d 19

Postup přípravy 4-(8-chlor-5,6-dihydro-5-hydroxy-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)-1-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoyl]piperidinu.

Tato sloučenina uvedená v záhlaví byla připravena stejným způsobem jako je postup podle příkladu 10 , přičemž podle tohoto provedení byla prováděna redukce 4-(8-chlor-5,6-dihydro-5-oxo-11H-benzo[5,6]cyklohepta-

4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoyl piperidinu, viz příklad 18, v množství 40 miligramů, přičemž k provedení této redukce bylo použito borohydridu sodného. Požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu byla získána ve formě žluté pěny (v množství 35 miligramů, což odpovídá výtěžku 87 %), která byla charakterizována jako hydrát obsahující 0,33 ekvivalentu ethylacetátu.

Analýza pro $C_{33}H_{28}ClN_5O_2 \cdot H_2O \cdot 0,33 C_4H_8O_2$:

vypočteno : C = 67,7 H = 5,1 N = 11,5 % ,

nalezeno : C = 67,7 H = 5,2 N = 11,4 % .

P ř í p r a v a 1

Postup přípravy 4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující 4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)-benzonitril (viz evropský patent č. EP 0310386) (v množství 12,0 gramů, což odpovídá 51,3 mmolu) a hydroxid sodný (v množství 22,0 gramu, což odpovídá 0,55 mmolu) ve směsi ethanolu (v množství 55 mililitrů) a vody (v množství 55 mililitrů) , zahřívána pod atmosférou dusíku při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny, přičemž potom byla tato směs ochlazená a zkoncentrována za sníženého tlaku. Tímto způsobem byl získán hnědý zbytek , který byl potom rozpuštěn v ledové vody a potom byla k této směsi přidána kyselina octová (v množství 33 mililitrů). Tímto způsobem vznikla sraženina, která byla oddělena, potom byla promyta vodou a sušena za použití vakua při teplotě 70 °C , čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 9,1 gramu, což odpovídá 70 %-nímu výtěžku) ve formě žlutohnědě zbarvené pevné látky,

která byla charakterizována svým ^1H -NMR spektrem.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2,50 (3H, s), 7,25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7,72 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,16 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),
8,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8,92 (1H, s) .

P ř í p r a v a 2

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 4-(2-methylimidazo-
[4,5-c]pyrid-1-yl)fenyloctové.

(a) Podle tohoto provedení byl ethylester kyseliny 4-aminofenyloctové (v množství 17,7 gramů, což odpovídá 0,1 molu) a hydrogenuhličitan sodný (v množství 8,4 gramu, což odpovídá 0,1 molu) promíchávány v ethanolu (v množství 200 mililitrů). Potom byl k této reakční směsi přidán 4-chlor-3-nitropyridin (v množství 15,9 gramu, což odpovídá 0,1 molu) ve formě roztoku v ethanolu (v množství 50 mililitrů) a takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Takto získaná směs byla potom odpařena na malý objem a potom byla nalita do ethylesteru kyseliny octové (v množství 500 mililitrů) a tento roztok byl potom promyt vodou (v množství 200 mililitrů). Takto vzniklá organická fáze byla potom extrahována 0,5 M roztokem kyseliny chlorovodíkové a spojené vodné extrakty byly potom převedeny do zásaditého stavu přidávkem 2 M hydroxidu sodného a potom byla provedena extrakce dichlormethanem. Takto získané spojené organické extrakty byly potom sušena za pomoci síranu sodného, potom byl tento podíl zfiltrován a odpařen do sucha. Takto získaný zbytek byl potom rekrystalován z vodného ethanolu, přičemž byl získán ethylester 4-(3-nitropyrid-4-ylamino)fenyloctové (v množství 7,32 gramu) . Teplota tání tohoto produktu byla v rozmezí od 124 do 126 °C . Z matečných louhů byl potom získán další podíl 8,56 gramů tohoto produktu.

(b) Podle tohoto provedení byl produkt získaný shora uvedeným postupem (v množství 15,7 gramu) hydrogenován při tlaku 0,41 MPa za použití 5 %-ního paladia na aktivním uhlí po dobu 3 hodiny při teplotě místnosti. Potom byla tato směs zfiltrována a použité rozpouštědlo bylo odpařeno, přičemž tímto způsobem byl získán ethylester kyseliny 4-(3-aminopyrid-4-yl-amino)fenyloctové (v množství 14,1 gramu).

(c) Při provádění postupu podle tohoto provedení byl ethylester 4-(3-aminopyrid-4-ylamino)fenyloctové (v množství 14,1 gramu, což odpovídá 52 mmolu), kyselina octové (v množství 100 mililitrů) a anhydrid kyseliny octové (v množství 100 mililitrů) smíchány a tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku po dobu 1,5 hodiny. Potom byl takto získaný roztok ochlazen a odpařen do sucha a potom byl tento podíl převeden na zásaditou formu za pomoci 10 %-ního vodného roztoku uhličitanu sodného, přičemž potom byla provedena extrakce tohoto produktu dichlormethanem. Získané organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom odpařen do sucha a získaný produkt byl přečištěn chromatografickým způsobem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi dichlormethanu a ethanolu, čímž byl získán ethylester kyseliny 4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)fenyloctové (v množství 13,6 gramu).

P ř í p r a v a 3

Postup přípravy 4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)-fenyloctové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl roztok obsahující ethylester kyseliny 4-(2-methyl-

imidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)fenyloctové (v množství 750 miligramů, což odpovídá 2,54 mmolu) a hydroxid sodný (v množství 160 miligramů, což odpovídá 4,0 molu) ve směsi ethanolu (v množství 5 mililitrů) a vody (v množství 5 mililitrů), promícháván při teplotě místnosti po dobu 16 hodin a potom byl tento roztok odpařen. Takto získaný zbytek byl potom vložen do vody, vzniklý roztok byl okyselen pomocí přídatku 2 M kyseliny chlorovodíkové až do dosažení hodnoty pH v rozmezí od 4 do 5 a tento materiál byl potom extrahován 1-butanolem. Takto získané extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl potom odpařen, přičemž získaný zbytek byl potom triturován diethyleterem. Tímto způsobem byl získán pevný podíl, který byl oddělen, promyt hexanem a potom byl sušen, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 267 miligramů, což odpovídá výtěžku 39 %) ve formě žlutohnědé pevné látky, přičemž teplota tání tohoto materiálu se pohybovala v rozmezí od 226 - 230 °C, a tento materiál byl charakterizován svým ¹H-NMR spektrem.

¹H-NMR (δ₆-DMSO) δ = 8,86 (1H, s), 8,23 (1H, d, J=8Hz),
7,48 (4H, s), 7,15 (1H, d, J=8Hz), 3,70 (2H, s),
2,42 (3H, s).

P ř í p r a v a 4

Postup přípravy kyseliny 4-[(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)methyl]benzoové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl ethylester kyseliny 4-[(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)methyl]benzoové (viz evropský patent EP-A-0330327) hydrolyzován, přičemž potom následoval postup popsáný v Přípravě 3, viz výše, a tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví ve formě bezbarvé

pevné látky, která byla potom použita přímo k provedení postupu podle příkladu 3.

P ř í p r a v a 5

Postup přípravy 5-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)indan-2-karboxylové kyseliny.

(a) Podle tohoto provedení byla dýmavá kyselina dusičná (v množství 40 mililitrů, 1,5 g/ml) přidávána po kapkách za míchání k anhydridu kyseliny octové (v množství 80 mililitrů), přičemž teplota reakční směsi byla udržována na 0 °C . Po dokončení tohoto přídavku byl k této reakční směsi přidán 2-kyanoindan (v množství 11,33 gramu, což odpovídá 79,5 mmolu), (viz. J. Chem. Soc. (B), 1969, 1197), přičemž toto přidávání bylo prováděno po kapkách za míchání po dobu 30 minut a teplota reakční směsi byla udržována na hodnotě v rozmezí od -5 °C do 0 °C . Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu dalších 15 minut a potom byla nalita na led. Takto získaná směs byla potom extrahována dichlormethanem (ve formě čtyř podílu po 150 mililitrech) a takto získané extrakty byly potom promyty nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (ve formě tří podílů po 150 mililitrech) a tento materiál byl potom sušen síranem hořečnatým a potom bylo použité rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek byl potom rekrystalován z ethanolu, přičemž tímto postupem byl připraven 2-kyano-5-nitroindan (v množství 12,09 gramu, což odpovídá výtěžku 81 %) ve formě žluté pevné látky .

Teplota tání : 80 - 82 °C .

(b) Při provádění postupu podle tohoto provedení byl roztok 2-kyano-5-nitroindanu (v množství 11,90 gramu, což odpovídá 63,3 mmolu) vesměsi methanolu

a dichlormethanu v poměru 1 : 1 (v množství 200 mililitrů) hydrogenován pomocí 10 %-ního paladia na aktivním uhlí (v množství 1,2 gramu) při tlaku 0,205 MPa a při teplotě 20 °C , což bylo prováděno po dobu 5 hodin. Tento použitý katalyzátor byl potom odfiltrován a získaný filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku, a tímto způsobem byl připraven 5-amino-2-kyanoindan (v množství 10,4 gramu) , který byl potom přímo použit pro provedení další reakce. Část tohoto materiálu byla rekrystalována z ethanolu, čímž byly získány narůžovělé jehličky. Teplota tání : 73 - 76 °C .

(c) Podle tohoto provedení byl 4-chlor-3-nitropyridin (v množství 11,46 gramu, což odpovídá 72,3 mmolu) přidán do suspenze obsahující 5-amino-2-kyanoindan (v množství 10,4 gramu, což odpovídá 65,7 mmolu) v ethanolu (v množství 150 mililitrů) , což bylo prováděno při teplotě okolí. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu přes noc při teplotě místnosti a potom byl tento materiál nalit do přebytku vodného roztoku amoniaku, chlazeného na ledu. Tímto způsobem byla získána žlutá pevná látka, která byla potom odfiltrována, potom byla částečně vyluhována horkým ethanolem (v množství 150 mililitrů), potom byl tento podíl ochlazen a znovu zfiltrován, čímž byl připraven 2-kyano-5-(3-nitropyrid-4-ylamino)indan (v množství 13,61 gramu, což odpovídá výtěžku 74 %) .

(d) Při provádění postupu podle tohoto provedení byl 2-kyano-5-(3-nitropyrid-4-ylamino)indan (v množství 12,46 gramu, což odpovídá 44,5 mmolu) suspendován v methanolu a dichlormethanu v poměru 1 : 1 (v množství 750 mililitrů) a potom byla provedena hydrogenace při teplotě 20 °C a při tlaku 0,205 MPa , přičemž bylo použito 10 %-ního paladia na aktivním uhlí (v množství 1,25 gramu) a tato hydrogenace byla prováděna po dobu dvou

hodin. Potom byl použitý katalyzátor odfiltrován a získaný filtrát byl potom zkoncentrován za sníženého tlaku, čímž byl získán 5-(3-aminopyrid-4-ylamino)-2-kyanoindan (v množství 12,28 gramu, což je kvantitativní výtěžek) ve formě žluté pevné látky.
Teplota tání : 98 - 100 °C .

(e) Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující 5-(3-aminopyrid-4-ylamino)-2-kyanoindan (v množství 12,28 gramu, což odpovídá asi 44,5 mmolu ze stupně (d) viz výše), kyselinu octovou (v množství 70 mililitrů) a anhydrid kyseliny octové (v množství 70 mililitrů), zahřívána při teplotě varu použitého rozpouštědla a pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku po dobu 1,75 hodiny, přičemž potom byla takto získaná reakční směs ochlazená a zkoncentrována za sníženého tlaku. Tímto způsobem byl získán zbytek ve formě hnědé gumovité látky, která byla potom rozpuštěna ve 2 M roztoku kyseliny chlorovodíkové (v množství 40 mililitrů) a potom byl tento podíl promyt ethylesterem kyseliny octové (v množství 50 mililitrů). Tímto způsobem byla získána vodná vrstva, která byla upravena do zásaditého stavu přidávkou 2 M vodného roztoku hydroxidu sodného, přičemž takto získaný produkt byl potom extrahován dichlormethanem. Takto získané extrakty byly potom spojeny a spojený podíl extraktů byl potom promyt vodou (v množství 50 mililitrů), potom byl tento podíl usušen síranem hořečnatým a potom bylo použité rozpouštědlo odpařeno. Takto získaný zbytek byl potom přečištěn chromatografickým způsobem v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylesteru kyseliny octové a methanolu v poměru 7 : 1 , a tímto způsobem byla získána hnědá gumovitá látka, která byla potom rekrytalována ze směsi ethylesteru kyseliny octové a methanolu , a tímto způsobem byl získán 2-kyano-5-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)-

indan ve formě našedlého bílého prášku (výtěžek 9,67 gramu, což odpovídá 79 %) .

Teplota tání : 174 - 176 °C .

Analýza pro $C_{17}H_{14}N_4$:

vypočteno : C = 74,4 H = 5,1 N = 20,4 % ,

nalezeno : C = 74,4 H = 5,2 N = 20,7 % .

(f) Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující 2-kyano-5-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)indan (v množství 739 miligramů, což odpovídá 2,70 mmolu), dále 50 %-ní vodný roztok hydroxidu sodného (v množství 1 mililitr) a methanol (v množství 6 mililitrů) zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku po dobu 9 hodin, přičemž potom byla tato reakční směs ochlazena, nalita na led a potom byla hodnota pH tohoto roztoku upravena na pH=5 přidávkem 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tímto způsobem byla získána sraženina, která byla oddělena filtrací a potom byla usušena za použití vakua, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 426 miligramů, což odpovídá výtěžku 54 %) ve formě bězbarvé pevné látky.

Teplota tání : 264 - 267 °C .

Analýza pro $C_{17}H_{15}N_3O_2 \cdot 0,2 H_2O$:

vypočteno : C = 68,8 H = 5,2 N = 14,1 %

nalezeno : C = 68,9 H = 5,1 N = 14,1 % .

P ř í p r a v a 6

Postup přípravy kyseliny 3-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)-benzoové.

(a) Při provádění postupu podle tohoto provedení

byl roztok obsahující ethylester 3-aminobenzoové kyseliny (v množství 3,3 gramu, což odpovídá 20 mmolům) a 4-chlor-3-nitropyridin (v množství 3,17 gramu, což odpovídá 20 mmolům) v ethanolu (v množství 150 mililitrů), promícháván při teplotě místnosti po dobu 16 hodin a potom byl tento reakční roztok ochlazen na ledové lázni. Tímto způsobem vznikla sraženina, která byla potom oddělena, dále byla promyta ethanolem chlazeným na ledové lázni a potom byla tato látka usušena, přičemž tímto postupem byl získán hydrochlorid ethylesteru kyseliny 3-(3-nitro-4-pyridyl-amino)benzoové (v množství 4,17 gramu) ve formě žluté krystalické pevné látky. Teplota tání této látky byla v rozmezí od 201 - 204 °C .

Analýza pro $C_{14}H_{13}N_3O_4 \cdot HCl$:

vypočteno	:	C = 51,9	H = 4,3	N = 13,0 % ,
nalezeno	:	C = 51,2	H = 4,4	N = 12,9 % .

Matečné louhy získané při tomto postupu byly potom odpařeny a takto získaný zbytek byl potom rekrystalován z ethanolu, přičemž tímto postupem bylo získáno dalších 1,2 gramu uvedeného produktu.

(b) Podle tohoto provedení byl výše uvedený produkt (v celkovém množství 5,2 gramu) rozdělen mezi ethylester kyseliny octové a 10 % vodný roztok uhličitanu sodného, přičemž organická vrstva byla potom promyta vodou, potom byl tento podíl sušen za pomoci síranu hořečnatého a potom byl odpařen. Takto získaný zbytek byl rozpuštěn v ethanolu (v množství 300 mililitrů) a získaný roztok byl potom promícháván pod atmosférou vodíku (o tlaku 0,276 MPa) při teplotě místnosti v přítomnosti 5 %-ního paladia na aktivním uhlí po dobu 16 hodin. Tato směs byla potom zfiltrována a získaný filtrát byl odpařen, čímž byl získán ethylester kyseliny 3-(3-amino-4-pyridylamino)-

benzoové (v množství 4,8 gramu) ve formě bezbarvé pevné látky .

Teplota tání : 89 - 91 °C .

(c) Podle tohoto provedení byl roztok produktu získaného shora uvedeným způsobem (v množství 4,8 gramu) v octové kyselině (v množství 25 mililitrů) a v anhydridu kyseliny octové (v množství 25 mililitrů) byl zahříván pod zpětným chladičem při teplotě varu po dobu dvou hodin a potom byl tento roztok odpařen. Takto získaný zbytkový olej byl potom nalit do vody, potom byl tento roztok převeden do zásaditého stavu přidavkem pevného uhličitanu sodného a potom byla provedena extrakce ethylesterem kyseliny octové. Tímto způsobem byly získány ethylacetátové extrakty, které byly spojeny, a takto získaný spojený podíl organických extraktů byl potom promyt nasyceným roztokem chloridu sodného, potom bylo provedeno sušení tohoto podílu síranem hořečnatým a potom byl tento podíl odpařen. Takto získaný zbytek byl potom rekrystalován z ethylesteru kyseliny octové, čímž byl získán ethylester kyseliny 3-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoové (v množství 2,9 gramu) ve formě bezbarvé pevné látky. Teplota tání : 120 - 121 °C ,

Analýza pro $C_{15}H_{15}N_3O_2$:

vypočteno : C = 68,3 H = 5,3 N = 14,9 % ,

nalezeno : C = 69,1 H = 5,4 N = 14,8 % .

(d) Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs produktu získaného shora uvedeným postupem (v množství 1,0 gram) a 2 M vodného roztoku hydroxidu sodného (v množství 2,2 mililitru) v ethanolu (v množství 10 mililitrů) promíchávána při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Potom byl z této směsi ethanol odstraněn za použití vakua a zbývající vodný roztok byl neutralizován na pH = 6 za pomoci 2 M roztoku kyseliny chlorovodíkové.

Takto získaná sraženina byla potom oddělena, promyta ledovou vodou a diethyleterem a potom byla sušena, přičemž tímto způsobem byla získána kyselina 3-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoová (v množství 830 miligramů) ve formě bezbarvého prášku.

Teplota tání : 205 - 206 °C ,

přičemž tato látka byla charakterizována obsahem 0,75 ekvivalentů vody.

Analýza pro $C_{13}H_{11}N_3O_2 \cdot 0,75 H_2O$:

vypočteno : C = 63,0 H = 4,7 N = 15,7 % ,

nalezeno : C = 62,8 H = 4,5 N = 15,5 % .

P ř í p r a v a 7

Postup přípravy kyseliny 2-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)-benzoové.

(a) Při provádění postupu podle tohoto provedení byl roztok obsahující ethylester kyseliny 2-aminobenzoové (v množství 3,17 gramu, což odpovídá 20 mmolům) a 4-chlor-3-nitropyridin (v množství 2,8 mililitru) v ethanolu (v množství 150 mililitrů) promícháván při teplotě místnosti po dobu 60 hodin. Tímto způsobem vznikla sraženina, která byla oddělena, promyta ethanolem a potom byla usušena, přičemž tímto způsobem byl získán hydrochlorid ethylesteru kyseliny 2-(3-nitro-4-pyridylamino)benzoové (v množství 3,9 gramu) což odpovídá produktu s teplotou tání v rozmezí od 192 do 205 °C . Produkt byl ve formě žluté pevné krystalické látky.

Matečné louhy získané při shora provedeném postupu byly potom odpařeny a získaný zbytek byl rekrystalován z ethanolu, přičemž bylo získáno dalších 1,5 gramu výše uvedeného produktu.

(b) Podle tohoto provedení byl produkt získaný shora uvedeným postupem (v množství 5,3 gramu) rozdělen mezi ethylester kyseliny octové a 10 %-ní vodný roztok uhličitanu sodného a takto vzniklá organická vrstva byla potom promyta vodou, potom byl tento podíl sušen síranem hořečnatým a potom byl tento produkt odpařen. Takto získaný zbytek byl potom rozpuštěn v ethanolu (v množství 800 mililitrů) a vzniklý roztok byl potom promícháván pod atmosférou vodíku (o tlaku 0,276 MPa) při teplotě místnosti v přítomnosti 5 %-ního paladia na aktivním uhlí po dobu 16 hodin. Takto získaná směs byla potom zfiltrována a získaný filtrát byl odpařen, čímž byl získán ethylester kyseliny 2-(3-amino-4-pyridylamino)benzoové (v množství 5,1 gramu) ve formě bezbarvého oleje.

(c) Podle tohoto provedení byl roztok produktu získaného shora uvedeným postupem (v množství 5,0 gramů) v kyselině octové (v množství 25 mililitrů) a v anhydridu kyseliny octové (v množství 25 mililitrů) zahříván pod zpětným chladičem při teplotě varu použitého rozpouštědla po dobu 4 hodin a potom byl tento roztok odpařen. Tímto způsobem byl získán zbytkový olej, který byl nalit do vody, potom byl tento produkt převeden do zásaditého stavu přidávkem pevného uhličitanu sodného a potom byl extrahován ethylesterem kyseliny octové. Tímto způsobem byly získány organické extrakty, které byly spojeny a spojený podíl byl potom promyt vodným nasyceným roztokem chloridu sodného, potom byl tento podíl sušen síranem hořečnatým a potom byl odpařen. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl rekrystalován z ethylesteru kyseliny octové, čímž byl získán ethylester kyseliny 2-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoové (v množství 3,20 gramu) ve formě bezbarvých krystalků.
Teplota tání : 125 - 127 °C .

(d) Podle tohoto provedení se postupovalo tak, že směs výše uvedeného produktu (v množství 1,0 gram) a 2 M vodného roztoku hydroxidu sodného (v množství 2,2 mililitru) v ethanolu (v množství 10 mililitrů) byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Potom byl z takto získané reakční směsi odstraněn ethanol za použití vakua a zbývajícím vodným roztok byl potom neutralizován na hodnotu $\text{pH} = 6$ za pomoci 2 M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tímto způsobem byla získána sraženina, která byla oddělena, potom byla promyta vodou ochlazenou na ledu a diethyleterem a potom byl tento podíl sušen, čímž byla získána kyselina 2-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoová (v množství 760 miligramů) ve formě bezbarvého práškovitého produktu. Teplota tání : $181 - 183^\circ\text{C}$, přičemž tento produkt byl charakterizován svým obsahem 0,75 ekvivalentů vody.

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$:

vypočteno : C = 63,0 H = 4,7 N = 15,7 % ,

nalezeno : C = 63,4 H = 4,8 N = 15,8 % .

P ř í p r a v a 8

Postup přípravy kyseliny 5-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)thiofen-2-karboxylové.

(a) Podle tohoto provedení byl roztok obsahující 2-kyano-5-nitrothiofen (Berichte, 1943, 76B 419 ; v množství 7,3 gramu, což odpovídá 47 mmolům) v ethanolu (v množství 150 mililitrů) hydrogenován vodíkem o tlaku 0,138 MPa za pomoci 30 %-ního paladia na aktivním uhlí po dobu 4,5 hodiny při teplotě místnosti. Tato reakční směs byla potom zfiltrována a tímto způsobem byl získán roztok

2-amino-5-kyanothiofenu v ethanolu, a tento roztok byl potom přímo použit pro další postup.

(b) Podle tohoto provedení byl roztok výše uvedeného produktu (v množství 5,8 gramu, což odpovídá 47 mmolům) v ethanolu promícháván současně se 4-chlor-3-nitropyridinem (v množství 8,89 gramu, což odpovídá 56 mmolům), což bylo prováděno pod atmosférou dusíku v tmavém prostoru po dobu 18 hodin. Potom byl k této reakční směsi přidán dichlormethan (v množství 100 mililitrů) a triethylamin (v množství 13 mililitrů, což odpovídalo 94 mmolům), přičemž potom následoval přidavek oxidu křemičitého (v množství 50 gramů), načež bylo použité rozpouštědlo odstraněno za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl zpracováván v chromatografické koloně, přičemž jako elučního činidla byla na začátku procesu použito dichlormethanu a potom dichlormethanu plus 10 %-ního roztoku ethylesteru kyseliny octové. Produkt obsahující požadované frakce byl potom odpařen, čímž byla získána tmavě červená pevná látka, která byla potom suspendována v ethanolu (v množství 100 mililitrů) a takto získaná směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Potom byla tato reakční směs ochlazena, čímž byla získána pevná látka, která byla odfiltrována a usušena za použití vakua, přičemž tímto způsobem byl získán 4-(5-kyanothien-2-yl)amino-3-nitropyridin (v množství 6,1 gramu, což odpovídá výtěžku 52 %).

Analýza pro $C_{10}H_6N_4O_2S$:

vypočteno : C = 48,77 H = 2,46 N = 22,75 % ,
nalezeno : C = 48,77 H = 2,42 N = 23,37 % .

(c) Produkt získaný shora uvedeným postupem byl podle tohoto provedení hydrogenován při tlaku 0,138 MPa za pomoci 30 %-ního paladia na aktivním uhlí po dobu

4 hodin při teplotě místnosti. Takto získaná reakční směs byla potom zfiltrována a použité rozpouštědlo bylo odpařeno, přičemž při tomto postupu byl získán 3-amino-4-(5-kyanothien-2-yl)aminopyridin (v množství 5,35 gramu, což odpovídá 100 %-nímu výtěžku). Takto získaný produkt byl potom použit přímo bez dalšího zpracování k provedení následné cyklizace, přičemž za tímto účelem byl použit stejný postup jako je uveden v Přípravě 2c, a podle tohoto provedení byl připraven 2-kyano-5-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)thiofen (v množství 2,25 gramu, což odpovídá výtěžku 46 %).

^1H NMR (CDCl_3) : δ = 9,10 (1H, s),
8,53 (1H, d, J=6Hz), 7,75 (1H, d, J=4Hz),
7,26 (1H, d, J=6Hz), 7,20 (1H, d, J=4Hz),
2,62 (3H, s).

(d) Podle tohoto provedení se postupovalo tak, že roztok obsahující 2-kyano-5-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)thiofen (v množství 2,7 gramu, což odpovídá 11 mmolům) a hydroxid sodný (v množství 1,76 gramu, což odpovídá 44 mmolům) ve směsi s ethanolem (v množství 23 mililitrů) a vody (v množství 5 mililitrů) byl zahříván při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Potom byla hodnota pH takto získaného reakčního roztoku zpravena na 6 přidávkem 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a takto získaná reakční směs byla potom zředěna na objem 500 mililitrů přidávkem vody. Takto získaný roztok byl potom rozdělen na dva ekvivalentní podíly, přičemž každý podíl byl potom veden kolonou naplněnou iontoměničovou pryskyřicí XAD-2 (v množství 350 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo na počátku zpracování použito vody, a potom methanolu a vody v poměru 1 : 1. Frakce obsahující požadovaný produkt byly potom spojeny a použité rozpouštědlo bylo odpařeno za použití vakua. Tímto způsobem

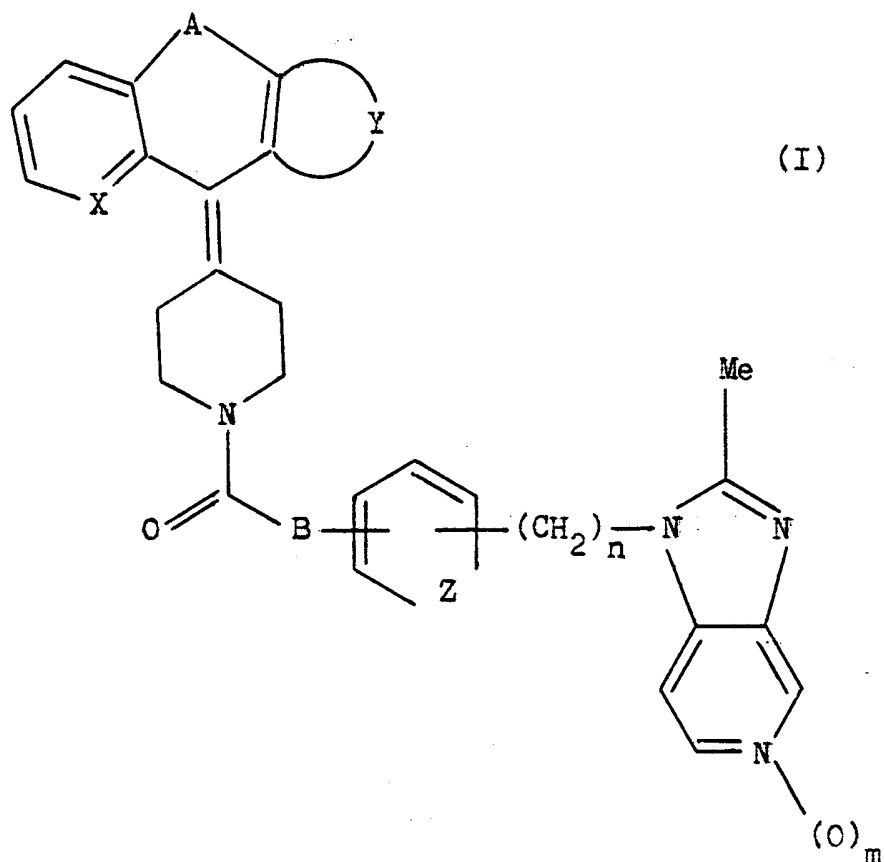
byl získán zbytek, který byl potom vložen do vroucího isopropylalkoholu, potom byla tato reakční směs zfiltrována a použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku (vakua), přičemž azeotropickou destilací s toluenem byla připravena požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 1,8 gramu, což odpovídá výtěžku 63 %) .

^1H NMR (DMSO- d_6) : = 8,91 (1H ,s) ,
8,36 (1H ,d , J=5,5 Hz) , 7,79 (1H, d, J=4,0Hz) ,
7,47 (1H, d, J=6Hz), 7,40 (1H, d, J=6Hz) ,
2,55 (3H, s) .

PRIL.	URAD PROVYNÁLEZY A OBJEVY	01. IV 92	UŠL	5017965	25-92
-------	---------------------------------	-----------	-----	---------	-------

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Imidazopyridinové deriváty obecného vzorce I



ve kterém znamená :

X skupinu CH nebo dusík,

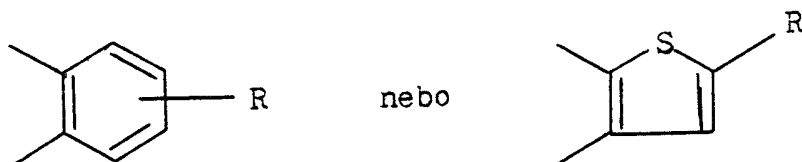
Z je skupina CH=CH nebo síra,

A je skupina CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ nebo COCH_2 ,

B je přímá vazba nebo skupina $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ nebo $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, nebo v případě, že Z je skupina $\text{CH}=\text{CH}$, potom B tvoří cyklopentanový kruh připojený k sousednímu

benzenovému kruhu ,

Y tvoří připojený kruh, kterým je



ve kterém znamená R atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

n je 0 , 1 nebo 2 , a

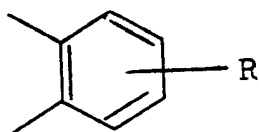
m je 0 nebo 1 ,

nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

2. Sloučenina podle nároku 1 , ve které znamená X dusík,

Z je skupina $\text{CH}=\text{CH}$, a

Y tvoří připojený benzenový kruh obecného vzorce



3. Sloučenina podle nároku 2 , ve kterém znamená B přímou vazbu nebo skupinu CH_2 .

4. Sloučenina podle nároku 3 , ve kterém znamená n nulu, a
m je nula .

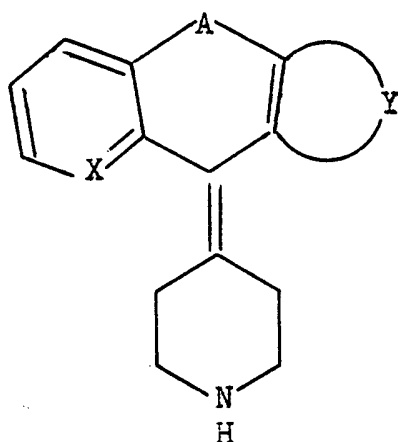
5. Sloučenina podle nároku 4 , ve kterém znamená R atom chloru,

B je přímá vazba, a

A je skupina CH_2CH_2 .

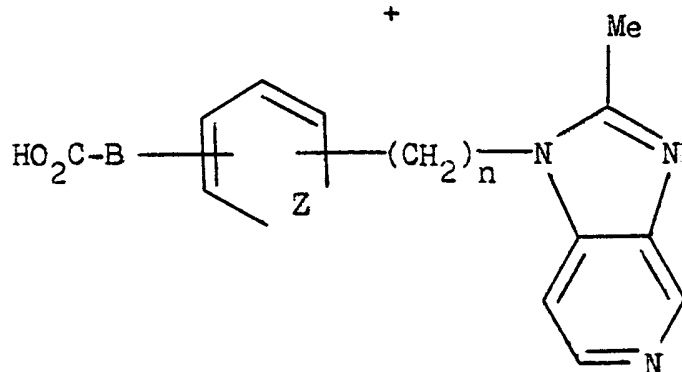
6. Sloučenina podle nároku 1, kterou je
4-(8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyrid-11-yliden)-1-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)-benzoyl]piperidin.

7. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny, vyznačující se tím, že se do reakce uvádí piperidinový derivát obecného vzorce II s kyselinou obecného vzorce III nebo s aktivovaným derivátem této kyseliny



(II)

+



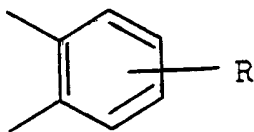
(III)

ve kterých X , Y , Z , A , B a n mají stejný význam jako v nároku 1 ,

a potom popřípadě následuje oxidace takto získaného produktu za vzniku sloučenin, ve kterých m je 1 ,

a potom popřípadě následuje příprava farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

8. Způsob podle nároku 7 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se v tomto postupu použijí jako výchozí sloučeniny sloučeniny obecného vzorce II a III , ve kterých X znamená atom dusíku, Z je skupina CH=CH a Y vytváří připojený benzenový kruh, přičemž představuje skupinu



9. Způsob podle nároku 8 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se v tomto postupu použije výchozí sloučenina obecného vzorce III ve které znamená B přímou vazbu nebo skupinu CH₂ .

10. Způsob podle nároku 9 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se při tomto postupu použije výchozí sloučenina obecného vzorce III, ve kterém n je 0 a získá se produkt , ve kterém m je nula.

11. Způsob podle nároku 10 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se při tomto postupu použijí výchozí sloučeniny obecného vzorce II a III , ve kterých R znamená atom chloru, B je přímá vazba a A znamená skupinu CH₂CH₂ .

12. Způsob podle nároku 7 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se při tomto postupu použije takových výchozích sloučenin, že se připraví sloučenina obecného vzorce I , kterou je 4-(8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo- $\left[5,6\right]$ cyklohepta-1,2-b $\left[7\right]$ pyridin-11-yliden)-1- $\left[4\right]$ -(2-methylimidazo- $\left[4,5\text{-}c\right]$ pyrid-1-yl)benzoyl $\left[7\right]$ piperidin.

13. Způsob podle nároku 7 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se tato reakce provádí v organickém rozpouštědle při teplotě místnosti v přítomnosti diimidového adičního činidla.

14. Způsob podle nároku 8 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedeným adičním činidlem je 3-(dimethylaminopropyl)-1-ethylkarbodiimid nebo N,N'-dicyklohexylkarbodiimid.

15. Farmaceutický prostředek , v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od této sloučeniny, nárokovanou v nárocích 1 až 6 , společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičovou látkou.

16. Sloučenina obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelná sůl odvozená od této sloučeniny podle některého z nároků 1 až 6 , pro použití v medicíně, zejména pro použití při léčení alergických zánětlivých stavů u lidí, včetně alergické rinitidy, sinusitidy, astma, atopické dermatitidy a urtikarie.

17. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 6 nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny pro výrobu léčivého prostředku pro léčení alergických zánětlivých stavů u lidí.

Zastupuje :

Dr. Pavel Zelený

PV 00425-92

Imidazopyridinové deriváty obecného vzorce I, ve kterém X je CH nebo dusík, Z je CH=CH nebo síra, A je CH_2CH_2 , CH=CH, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ nebo COCH_2 , B je přímá vazba nebo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ nebo $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ nebo v případě, že Z je CH=CH, potom B může tvořit ~~cyklopatentový~~ kruh připojený na sousední benzenový kruh, Y tvoří připojený benzo nebo thienylový kruh, který je případně substituován halogenem nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, n je nula, 1 nebo 2, a m je nula nebo 1. Tyto sloučeniny jsou antagonisty jak PAF, tak histaminu H_1 a používají se při léčení alergických zánětových onemocnění, jako například alergická rinitida. Do rozsahu rovněž náleží farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny a použití těchto sloučenin k léčení uvedených stavů a k výrobě prostředků použitelných v medicíně. Tyto sloučeniny se připraví reakcí příslušného piperidinového derivátu se vhodnou odpovídající kyselinou nebo aktivovaným derivátem této kyseliny.

Mentan...