

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU 268 685

K PATENTU

(21) PV 8019-86.I
(22) Přihlášeno 18 06 85
(30) Právo přednosti od 20 06 84 US (622421)

(40) Zveřejněno 12 07 89
(45) Vydáno 18 12 90

(11)

(13) B2

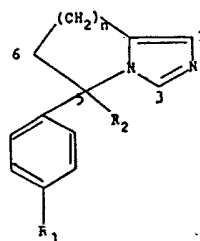
(51) Int. Cl. 4
C 07 D 487/04
C 07 D 471/04

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

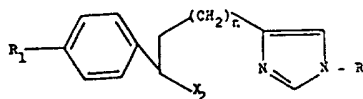
(73) Majitel patentu CIBA-GEIGY AG, BASILEJ
(CH)

(54) Způsob výroby substituovaných imidazo-
pyrrolových, -pyridinových a -azepino-
vých derivátů

(57) Způsob výroby substituovaných imidazopyrrolových, -pyridinových a -azepinových derivátů obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 1, 2 nebo 3, R₁ je kyanoskupina, C₁₋₄-alkyl, halogen, aminoskupina, karbamoyl, C₁₋₄-alkylkarbamoyl nebo formyl a R₂ znamená vodík, fenyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkylthioskupinu nebo C₁₋₄-alkoxykarbonyl, jejich stereo-
isomerů, směsí stereoisomerů a solí, vyznačující se tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce VI, ve kterém R je chránicí skupina zbytku NH nebo vodík a X₂ znamená odštěpitelnou skupinu, v produktu se popřípadě vzájemně modifikují zbytky ve významu symbolů R₁ a R₂, a produkt se popřípadě izoluje ve formě isomeru, směsi isomerů nebo solí. Vyráběné sloučeniny působí jako inhibitory aromatasy a lze je používat jako léčiva.

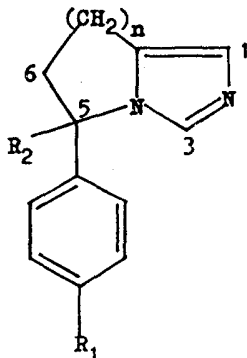


(I)



(VI)

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



ve kterém

n je číslo o hodnotě 1, 2 nebo 3,

R_1 znamená kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, amino-skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo formylovou skupinu a

R_2 představuje atom vodíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

stereoisomery shora uvedených sloučenin, směsi těchto stereoisomerů nebo soli shora zmíněných látek, způsob výroby těchto sloučenin a jejich použití jako inhibitorů aromatasy.

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

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

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

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

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

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

Inhibici aktivity aromatasy *in vitro* je možno doložit například za použití metody popsané v J. Biol. Chem. 249, 5364 (1974). Dále je možno z kinetických enzymatických studií týkajících se inhibice přeměny 4-¹⁴C-androstendionu na 4-¹⁴C-estron v lidských placentárních mikrosomech získat hodnoty IC_{50} pro inhibici aromatasy. Hodnoty IC_{50} pro sloučeniny podle vynálezu se pohybují zhruba od 10^{-6} do 10^{-9} mol(litr).

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

sloučenina z příkladu č.	minimální inhibiční koncentrace (nmol/litr)
1, 2, 3, 5 a 7	2
5	30
11	1
12	18
13	1,5

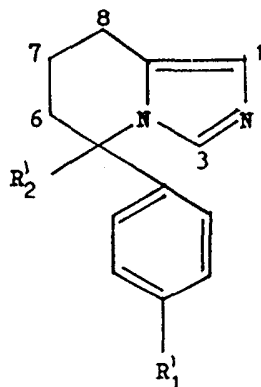
Inhibici aromatasy *in vivo* je možno doložit například snížením obsahu ovariálního estrogenu u krysích samic, jimž byl nejprve injekčně podán serový gonadotropin březích klisen a po dvou dnech pak lidský choriový gonadotropin, následující den potom orálně sloučenina podle vynálezu a po jedné hodině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

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

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

Zvláště výhodnými látkami spadajícími do rozsahu vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 představuje kyanoskupinu nebo atom halogenu, zejména kyanoskupinu a R_2 znamená atom vodíku, shora definovanou fenyalkylovou skupinu, alkylthioskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu, zejména atom vodíku.

Zvláště se vynález týká sloučenin obecného vzorce Ib



(Ib)

kde

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

R_2 představuje atom vodíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

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

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

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

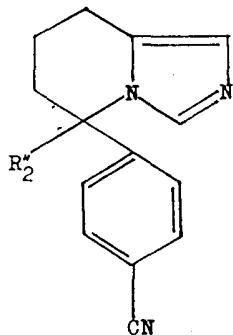
Alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolu R_1 je například skupina ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, sek-butylová nebo terc.butylová a s výhodou skupina methylová.

Fenylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, ve významu symbolu R_2 , je například skupina benzylová.

Vynález se zejména týká těch sloučenin obecného vzorce Ib, v němž R_1 znamená kyanoskupinu a R_2 představuje atom vodíku nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylthioskupinu nebo ethylthioskupinu, a farmaceuticky upotřebitelných adičních solí sloučenin obecného vzorce Ib s kyselinami.

Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce Ib, kde R_1 znamená kyanoskupinu a R_2 představuje atom vodíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

Vynález se s výhodou týká sloučenin obecného vzorce Ic



(Ic)

ve kterém

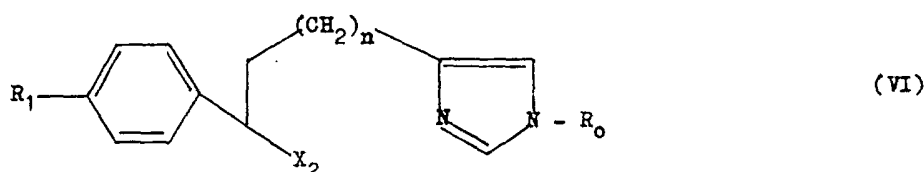
R_2'' představuje atom vodíku nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylthioskupinu nebo ethylthioskupinu,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

Nejvýhodnější je sloučenina obecného vzorce Ic, v němž R_2'' představuje atom vodíku, a její farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

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

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



kde

R_1 a n mají shora uvedený význam,

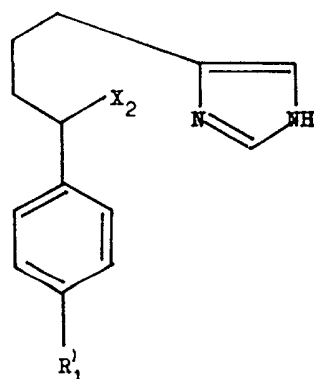
R_0 představuje chránicí skupinu zbytku NH nebo atom vodíku a

X_2 představuje odštěpitelnou skupinu,

nechá reagovat s cyklizačním činidlem,

načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená atom vodíku, reakcí s činidlem poskytujícím alkylmerkaptan s 1 až 4 atomy uhlíku převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, v němž R_2 znamená alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená atom vodíku, reakcí s alkyl-halogenformiátem obsahujícím v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, v němž R_2 znamená alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená atom vodíku, reakcí s fenylalkylhalogenidem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, v němž R_2 znamená fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo/a se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená karbamoylovou nebo shora definovanou alkylkarbamoylovou skupinu, dehydratací, nebo získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom halogenu, reakcí se solí kyanovodíkové kyseliny, nebo získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená formylovou skupinu, oxidací, nebo získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená aminoskupinu, reakcí s dusitanem alkalického kovu a se solí kyanovodíkové kyseliny, převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená kyanoskupinu, nebo/a se získaná sůl popřípadě převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl, nebo/a se volná sloučenina převede na sůl, nebo/a se získaná směs isomerů nebo racemátů rozdělí na jednotlivé isomery nebo racemáty, nebo/a se směs enantiomerů, jako racemát, rozštěpí na optické isomery.

Sloučeniny obecného vzorce Ib se vyrábějí analogicky, tj. tak, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce VIb



(VIb)

ve kterém

R_1 má význam jako v obecném vzorci Ib a

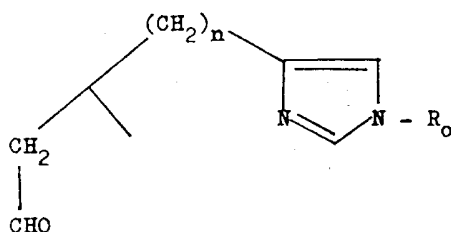
X_2 představuje odštěpitelnou skupinu,

v přítomnosti báze, ve výsledném produktu se popřípadě obmění jednotlivé substituenty shora uvedeným způsobem nebo/a se získaná sůl převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl nebo/a se volná sloučenina obsahující solitvornou skupinu převede na sůl, nebo/a se získaná racemická směs rozštěpí na individuální enantiomery.

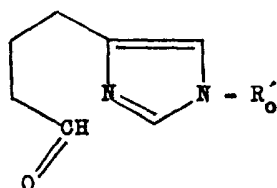
Odštěpitelnou skupinou X_2 ve výchozím materiálu obecného vzorce VI nebo VIb je s výhodou esterifikovaná hydroxylová skupina, například nižší alkanoyloxy skupina, jako acetoxy skupina, nebo mesyloxy skupina, benzensulfonyloxy skupina či toluensulfonyloxy skupina, nebo zejména atom halogenu, například chloru či bromu. Cyklizace se provádí s výhodou za použití báze, jako terciárního aminu definovaného výše, například triethylaminu, nebo dokonce vůbec bez použití báze. Chránicími skupinami zbytku NH ve významu symbolu R_0 jsou s výhodou tri(nižší)alkylsilylové skupiny, jako trimethylsilylová skupina, nižší alkanoylové skupiny, jako skupina acetylová, dialkylkarbamoylové skupiny, jako skupina dimethylkarbamoylová, nebo trifenylmethylová skupina.

Sloučeniny obecných vzorců VI a VIb jsou známe nebo, pokud jsou nové, lze je připravit známými metodami, například reakcí jiné sloučeniny obecného vzorce VI nebo VIb, v němž X_2 znamená hydroxylovou skupinu, R_1 má význam jako v obecném vzorci I nebo Ib a imidazolový zbytek NH je popřípadě chráněn běžnou chránicí skupinou aminové funkce, například tri(nižší)alkylsilylovou skupinou, jako skupinou trimethylsilylovou, s halogenačním činidlem nebo esterifikací hydroxylové skupiny reaktivním funkčním derivátem sulfonové kyseliny nebo karboxylové kyseliny. Shora uvedená halogenační reakce se provádí způsobem analogickým postupu podle amerického patentového spisu č. 4 089 955. Shora zmíněná reakce s reaktivním funkčním derivátem sulfonové nebo karboxylové kyseliny, například se smíšeným anhydridem s minerální kyselinou, jako s mesylchloridem, benzensulfonylchloridem nebo p-toluensulfonylchloridem, nebo acetylchloridem se provádí známými esterifikačními metodami.

Sloučeniny obecných vzorců VI a VIb, v nichž X_2 znamená hydroxylovou skupinu, jsou známe nebo, pokud jsou nové, lze je připravit známými metodami, například reakcí sloučeniny obecného vzorce XIX nebo XIXa



(XIX)



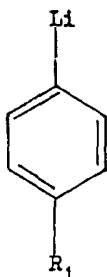
(XIXa)

v nichž

n má význam uvedený u obecného vzorce I nebo Ib,

a R'_0 s výhodou představuje shora definovanou běžnou chránicí skupinu zbytku NH, například tri(nižší)alkylsilylovou skupinu, jako skupinu trimethylsilylovou,

se sloučeninou obecného vzorce XI



(XX)

ve kterém

R_1 má význam jako v obecném vzorci I nebo Ib,

prováděnou způsobem obvyklým pro reakce organokovových sloučenin.

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

Soli sloučenin podle vynálezu lze vyrábět o sobě známým způsobem. Tak je možno tyto soli připravovat například metodami popsanými v příkladech provedení. Adiční soli sloučenin podle vynálezu s kyselinami se získávají běžným způsobem, například působením kyseliny nebo vhodného anexu na volnou sloučeninu. Soli lze převádět obvyklým způsobem na volné sloučeniny, například reakcí adiční soli s kyselinou s vhodným zásadickým činidlem, například s alkoxidem, jako s terc.butoxidem draselným. Vzhledem k úzké příbuznosti mezi volnými sloučeninami a sloučeninami ve formě solí se při každé zmínce o určité sloučenině míní v tomto textu i odpovídající sůl, pokud za daných okolností může existovat nebo je

vhodná.

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

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

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

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

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

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

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

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

formě infuzních roztoků.

Vhodnými nosiči jsou zejména plnidla, jako cukry, například laktosa, sacharosa, manitol či sorbitol, preparáty celulósy nebo/a fosforečnan vápenatý, například normální fosforečnan vápenatý nebo dihydrogenfosforečnan vápenatý, a rovněž pojídla, jako škrobové pasty, například pasty z kukuřičného, rýžového nebo bramborového škrobu, želatina, tragant, methylcelulosa nebo/a popřípadě desintegrační činidla, jako shora zmíněné škroby, jakož i karboxymethylškrob, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, agar, alginová kyselina nebo její soli, jako alginát sodný. Jako přísady se používají zejména kluzné látky, například oxid křemičitý, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako stearát hořečnatý nebo stearát vápenatý, nebo/a polyethylenglykol. Jádra dražé se opatřují vhodnými povlaky, které mohou být rezistentní proti žaludečním šťávám, při jejichž přípravě se používají mj. koncentrované cukerné roztoky, jež mohou obsahovat arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol nebo/a oxid titaničitý, roztoky šelaku ve vhodných organických rozpouštědlech nebo směsích rozpouštědel nebo, pro přípravu povlaků rezistentních proti žaludečním šťávám, roztoky vhodných celulosových derivátů, jako ftaalátu acetylcelulósy nebo ftaalátu hydroxypropylmethylcelulósy. Do povlaků dražé nebo tablet je možno přidávat barviva nebo pigmenty, například k identifikaci nebo k označení různých dávek účinné složky.

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

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

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

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

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

P ř í k l a d 1

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

Roztok 2,0 g 4-[4-chlor-4-(p-kyanfenyl)-n-butyl]-1H-imidazolu v 50 ml chloroformu se

pod dusíkem 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se. Získá se sloučenina uvedená v názvu o teplotě tání 201 až 203 °C.

Příprava výchozích látek

a) 4-(3-formyl-n-propyl)-1-trimethylsilylimidazol

Na roztok 1,82 g 4-(3-ethoxykarbonylpropyl)-1H-imidazolu ve 30 ml tetrahydrofuranu se pod dusíkem při teplotě 0 °C 30 minut působí 0,5 g natriumhydridu (50% olejová disperze) a pak při teplotě 0 °C 3 hodiny 1,45 ml trimethylsilylchloridu. Reakční směs se promyje studeným 0,5N roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Olejovitý odparek se znovu rozpustí při teplotě -78 °C pod dusíkem ve 100 ml methylenchloridu a k roztoku se přikape 12,82 ml (1,56 mol) diisobutylaluminiumhydridu. Reakční směs se 5 minut míchá při teplotě -78 °C, načež se k ní přidá 1 ml methanolu a pak 10 ml vody, a výsledná směs se sfiltruje přes vrstvu křemeliny. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se za vzniku sloučeniny uvedené v názvu odstavce a).

b) 4-[4-(p-terc.butylaminokarbonylfenyl)-4-hydroxy-n-butyl]-1-trimethylsilylimidazol

Roztok 6,95 g p-(terc.butylaminokarbonyl)brombenzenu ve 175 ml tetrahydrofuranu se pod dusíkem ochladí na -70 °C a přikape se k němu 20,1 ml 2,7M roztoku n-butyllithia v hexanu. Po třicetiminutové reakci se pomalu přidá roztok 5,69 g 4-(3-formyl-n-propyl)-1-trimethylsilylimidazolu v 10 ml tetrahydrofuranu, reakční směs se nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti a přidá se k ní 20 ml chloridu amonného. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem sodným a ochladí se. Získá se sloučenina uvedená v názvu odstavce b).

c) 4-[4-chlor-4-(p-kyanfenyl)-n-butyl]-1H-imidazol

Roztok 4,5 g 4-[4-(p-terc.butylaminokarbonylfenyl)-4-hydroxy-n-butyl]-1-trimethylsilylimidazolu v 50 ml thionylchloridu se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří. Zbytek se roztřepe mezi methylenchlorid a vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická fáze se oddělí a po vysušení síranem sodným se odpaří. Získá se sloučenina uvedená v názvu odstavce c).

P ř í k l a d 2

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

Roztok 1,13 g 5-(p-karbamoylfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridinu a 1,0 ml oxychloridu fosforečného ve 30 ml chloroformu se 15 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se s toluenem. Olejovitý zbytek se znovu rozpustí ve 30 ml methylenchloridu, roztok se ochladí na 0 °C a přidá se k němu 30 ml ledově chladného 50% roztoku hydroxidu amonného. Organická fáze se oddělí, vysuší se a odpaří se na olejovitý zbytek. Tento olejovitý zbytek poskytne po přefiltrování přes sloupeček 20 g silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla volnou sloučeninu uvedenou v názvu, která se rozpustí ve 20 ml acetonu a k roztoku se přidá 1,2 ml 3N etherického chlorovodíku. Získá se hydrochlorid shora uvedené volné sloučeniny, o teplotě tání 209 až 210 °C.

P ř í k l a d 3

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

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

P ř í k l a d 4

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

K roztoku 2,01 g 5-(p-formylfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridinu a 0,96 g

dusíkovodíkové kyseliny ve 30 ml benzenu se za udržování teploty místnosti vnějším chlazením přikape 0,8 ml koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se 2 hodiny míchá a pak se zneutralizuje. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se na olejovité odparek, který chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla poskytne sloučeninu uvedenou v názvu, o teplotě tání 117 až 118 °C.

P ř í k l a d 5

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

Při teplotě 0 °C se pod dusíkem z 0,6 ml 2,5M roztoku n-butyllithia a 0,15 g diisopropylaminu v 5 ml suchého tetrahydrofuranu připraví roztok lithium-diisopropylamidu, který se při teplotě -78 °C vnese do 0,29 g 5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridinu v 10 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se 30 minut míchá, načež se k ní přikape 0,14 g dimethyl-disulfidu. Po 30 minutách se chlazení přeruší, reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a přidá se k ní 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vrstvy se oddělí a organická fáze se promyje studenou 1N kyselinou chlorovodíkovou. Vodná fáze se po neutralizaci extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se na olejovité odparek, který se podrobí chromatografii na silikagelu za použití 5% isopropanolu v ethylacetátu jako elučního činidla. Olejovitý produkt se znovu rozpustí v acetonu a k roztoku se přidá 0,1 ml 4N etherického chlorovodíku. Získá se sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 204 až 205 °C.

P ř í k l a d 6

5-(p-kyanfenyl)-5-ethoxykarbonyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin

Analogickým způsobem jako v příkladu 21 se reakcí 5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridinu s ethyl-chlorformiátem získá sloučenina uvedená v názvu.

IC (KBr-technika): 1720, 2240 cm^{-1} .

P ř í k l a d 7

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

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

P ř í k l a d 8

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

Složení:

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

Příprava:

Všechny práškové materiály se prosijí sítím s velikostí ok 0,6 mm. Účinná látka, laktosa, stearát hořečnatý a polovina škrobu se smísí ve vhodné míchačce, druhá polovina

škrobu se suspenduje v 65 ml vody a suspenze se přidá k vroucímu roztoku polyethylenglykolu ve 260 ml vody. Vzniklá pasta se přidá k práškové směsi s výsledná směs se granulujeme, popřípadě za přidavku dalšího množství vody. Granulát se přes noc suší při teplotě 35 °C, pak se protluče sítem s velikostí ok 1,2 mm a za použití tabletovacího lisu se z něj vytlisují tablety opatřené ryskou k lámání.

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

P ř í k l a d 9

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

Složení:

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

Příprava:

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

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

P ř í k l a d 10

Roztok 3,13 g 4-[3-(4-terc.butylaminokarbonylfenyl)-3-chlorprop-1-yl]-1-tritylimidazolu ve 150 ml acetonitrilu se 15 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a přidá se k němu 150 ml methanolu. Reakční směs se ještě 15 hodin míchá a pak se odpaří k suchu. Zbytek se roztřepe mezi ether a vodu, etherická vrstva se oddělí a promyje se dvakrát vždy 15 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Spojené vodné extrakty se upraví na pH 8 a extrahují se methylenchloridem. Organické extrakty se vysuší síranem sodným a po filtraci se odpaří na bílý pěnovitý produkt, který po krystalizaci z etheru poskytne 1,30 g 5H-5-(4-terc.butylaminokarbonylfenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazolu o teplotě tání 136 až 139 °C.

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem.

a) Roztok 6,0 g methyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propionátu a 11 ml triethylaminu ve 31 ml dimethylformamidu se pod dusíkem nechá 2 hodiny reagovat při teplotě místnosti s roztokem 9,65 g trifenyilmethylchloridu ve 110 ml dimethylformamidu. Reakční směs se vylíje na 700 g ledu, vyloučený pevný materiál se odfiltruje a překrystaluje se z etheru. Získá se 13,83 g methyl-3-(1-tritylimidazol-4-yl)propionátu.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ): 2,75 (multiplet, 4H), 3,05 (singlet, 3H), 6,5 až 7,5 multiplet, 17H).

b) Roztok 44,4 mmol diisobutylaluminiumhydridu ve 29 ml toluenu se pod dusíkem při teplotě -72 °C přidá k roztoku 8,79 g methyl-3-(1-tritylimidazol-4-yl)propionátu ve 175 ml methylenchloridu. Po 5 minutách se reakce přeruší přidáním nejprve 14 ml methanolu a pak 90 ml vody. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, zfiltruje se přes křemelinu, organická fáze se oddělí a po vysušení síranem sodným se odpaří na žlutý olejovitý zbytek, který chromatografií na 280 g silikagelu za použití etheru jako elučního činidla poskytne 4,13 g olejovitého 3-(1-tritylimidazol-4-yl)propionaldehydu.

IC (deuterochloroform): 2830, 2740, 1730 cm^{-1} .

c) K roztoku 3,19 g N-terc.butyl-4-brombensamidu ve 250 ml tetrahydrofuranu se pod argonem při teplotě -70°C přikape roztok 25 mmol n-butyllithia v 10 ml hexanu. Po 30 minutách se pomalu přidá roztok 3,74 g 3-(1-tritylimidazol-4-yl)propionaldehydu ve 100 ml tetrahydrofuranu, reakční směs se 30 minut míchá při teplotě -70°C , pak se nechá ohřát na 25°C , 2,5 hodiny se míchá při teplotě 25°C , načež se reakce přeruší přidáním nadbytku nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se dvakrát vždy 100 ml methylenchloridu. Spojené organické extrakty se po vysušení síranem sodným odpaří a zbytek se podrobí chromatografii na 220 g silikagelu za použití směsi etheru a ethylacetátu (5:1) jako elučního činidla. Získá se 4-[3-(4-terc.butylaminokarbonylfenyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-1-tritylimidazol ve formě oleje.

IC (diechlormethan): 1660 cm^{-1} .

d) Rostok 3,21 g 4-[3-(4-terc.butylaminokarbonylfenyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-1-tritylimidazolu a 1,5 ml thionylchloridu v 50 ml methylenchloridu se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a vylije se do 50 ml ledově chladného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická fáze se oddělí a po vysušení síranem sodným se odpaří. Získá se bílý pěnovitý 4-[3-(4-terc.butylaminokarbonylfenyl)-3-chlorprop-1-yl]-1-tritylimidazol.

NMR (Deuteriochloroform, hodnoty δ): 1,45 (singlet, 9H, 4,30 (triplet, $J=6,0\text{ Hz}$, 2H).

P ř í k l a d 11

Rostok 1,25 g 5H-5-(4-terc.butylaminokarbonylfenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazolu v 10 ml thionylchloridu se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří. Odparek se při teplotě 0°C znovu rozpustí v 10 ml chloroformu a k roztoku se pomalu přidá 10 ml ledově chladného koncentrovaného hydroxidu amonného. Vodná vrstva se oddělí, extrahuje se třikrát vždy 20 ml chloroformu, organické extrakty se spojí a vysuší se síranem sodným. Po filtraci, odpaření a chromatografii zbytku na 45 g silikagelu za použití 5% hydroxidu amonného v ethylacetátu jako elučního činidla se získá olejovitý materiál, který reakcí s 1 molekviilentem etherického chlorovodíku poskytne 0,5 g 5H-5-(4-kyanfenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]-imidazol-hydrochloridu o teplotě tání 227 až 228°C .

P ř í k l a d 12

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

Výchozí materiál se připraví z ethyl-5-(1-tritylimidazol-4-yl)-1-pentanoátu stejným postupem, jako 5H-5-(4-terc.butylaminokarbonylfenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazol z ethyl-3-(1-tritylimidazol-4-yl)propionátu. Příprava této výchozí látky je popsána dále.

a) Rostok 5,6 ml diisopropylaminu ve 150 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -70°C pod dusíkem nechá 30 minut reagovat s 14,5 ml 2,5M n-butyllithia a pak se k němu přikape 7,2 ml triethylfosfonoacetátu. Po 30 minutách se pomalu přidá roztok 10,09 g 3-(1-tritylimidazol-4-yl)propionaldehydu v 50 ml tetrahydrofuranu, reakční směs se nechá pozvolna ohřát na teplotu místnosti, 15 hodin se míchá a pak se k ní přidá nadbytek nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se dvakrát vždy 50 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se na olejovitý materiál o hmotnosti 15,35 g, který chromatografii na 430 g silikagelu za použití etheru jako elučního činidla poskytne 9,61 g ethyl-5-(1-tritylimidazol-4-yl)-1-pent-2-enoátu

o teplotě tání 86 až 88 °C.

b) Rostok 9,20 g ethyl-5-(1-tritylimidazol-4-yl)-1-pent-2-enoátu ve 460 ml bezvodého ethanolu s v přítomnosti 1,88 g 10% paladia na uhlí 20 minut hydrogenuje za atmosférického tlaku. Katalyzátor se odstraní filtrací přes křemelinu a filtrát se odpaří. Pevný zbytek poskytne po překrystalování z hexanu 8,64 g ethyl-5-(1-tritylimidazol-4-yl)-1-pentanoátu o teplotě tání 84 až 86 °C.

P ř í k l a d 13

Rostok 0,80 mmol lithium-diisopropylamidu, připravený z 0,12 ml diisopropylaminu a 0,32 ml 2,5M n-butyllithia v 6 ml tetrahydrofuranu při teplotě 0 °C, se při -78 °C pomalu přidá k roztoku 0,17 g 5-(4-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridinu ve 2 ml tetrahydrofuranu. Po 0,5 hodiny se přikape 0,1 ml benzylbromidu, reakční směs se ještě 1 hodinu míchá, pak se k ní přidá 5 ml vody, směs se okyselí 1N kyselinou chlorovodíkovou a po zředění 20 ml etheru se vrstvy oddělí. pH vodné fáze se upraví na hodnotu 7, vodná vrstva se extrahuje třikrát vždy 15 ml ethylacetátu, organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se a odpaří. Pěnovitý zbytek poskytne reakcí s 1 molekvivalentem etherického chlorovodíku 5-benzyl-5-(4-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-hydrochlorid o teplotě tání 249 až 251.

P ř í k l a d 14

Racemický 5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-hydrochlorid se v p dílech po 20 mg nanáší na kolonu silikagelu s navázaným β -cyklodextrinem (4,6 x 250 mm), za použití směsi vody a methanolu (7 : 3) jako elučního činidla, při průtoku 0,8 ml/min. Oddělené frakce se odpaří ve vakuu, čímž se získá (-)-5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin o optické rotaci $[\alpha]_D^{25} = -89,2^\circ$ a (+)-5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin o optické rotaci $[\alpha]_D^{25} = +85,02^\circ$. Obě tyto sloučeniny se separátně rozpustí v acetonu a působením vždy 1 molekvivalentu etherického chlorovodíku se převedou na hydrochloridy tající při 82 až 83 °C (amorfní látka) resp. 218 až 220 °C.

P ř í k l a d 15

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

5-(p-kyrbamoylfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridiny o teplotě tání 181 až 183 °C, 5-(p-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin, jehož hydrochlorid taje při 173 až 175 °C,

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

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

5-(p-kyanfenyl)-5-methylthio-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin, jehož hydrochlorid taje při 204 až 205 °C,

5-(p-kyanfenyl)-5-ethoxykarbonyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin,

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

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

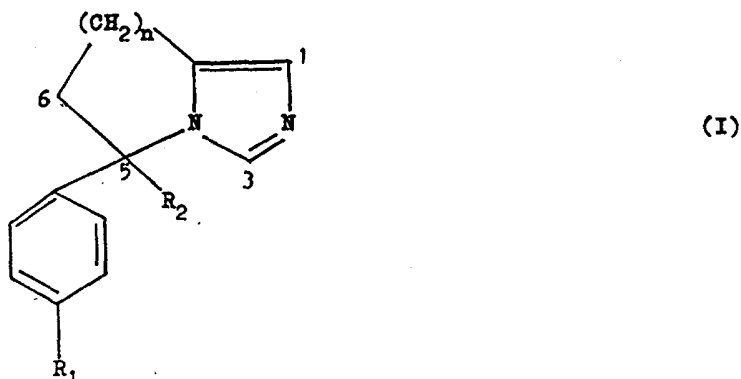
5H-5-(4-kyanfenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazol o teplotě tání 227 až 228 °C,

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

5-benzyl-5-(4-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin, jehož hydrochlorid taje při 249 až 251 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



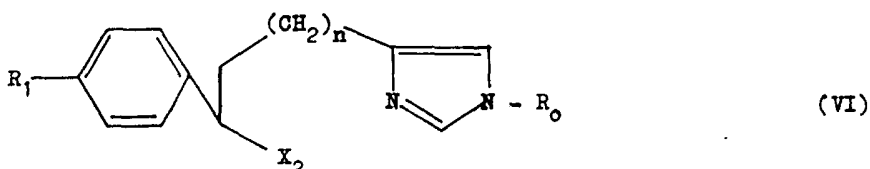
ve kterém

n je číslo o hodnotě 1, 2 nebo 3,

R_1 znamená kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, amino-skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo formylovou skupinu a

R_2 představuje atom vodíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

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



kde

R_1 a n mají shora uvedený význam,

R_0 představuje ochrannou skupinu zbytku NH nebo atom vodíku a

X_2 představuje odštěpitelnou skupinu,

nechá reagovat s cyklizačním činidlem,

načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená atom vodíku, reakcí s činidlem poskytujícím alkylmerkaptan s 1 až 4 atomy uhlíku převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, v němž R_2 znamená alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená atom vodíku, reakcí s alkyl-halogenformiátem obsahujícím v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, v němž R_2 znamená alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená atom vodíku, reakcí s fenylalkylhalogenidem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, v němž R_2 znamená fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

nebo/a se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená karbamoylovou nebo shora definovanou alkylkarbamoylovou skupinu, dehydratací, nebo získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom halogenu, reakcí se solí kyanovodíkové kyseliny, nebo získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená formylovou sku-

pinu, oxidací, nebo získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená aminoskupinu, reakcí s dusitanem alkalického kovu a se solí kyanovodíkové kyseliny, převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená kyanoskupinu,

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

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I,

ve kterém

n je číslo o hodnotě 1, 2 nebo 3,

R_1 znamená kyanoskupinu, atom halogenu, karbamoylovou skupinu nebo alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a

R_2 představuje atom vodíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

jejich stereoisomerů, směsí těchto stereoisomerů nebo farmaceuticky upotřebitelných solí těchto látek.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I,

ve kterém

n je číslo o hodnotě 1, 2 nebo 3,

R_1 znamená kyanoskupinu nebo atom bromu a

R_2 představuje atom vodíku nebo benzylovou skupinu,

jejich stereoisomerů, směsí těchto stereoisomerů nebo farmaceuticky upotřebitelných solí těchto látek.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I,

ve kterém buď

n má hodnotu 1, 2 nebo 3,

R_1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminoskupinu a

R_2 představuje atom vodíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

nebo

n má hodnotu 1 nebo 3,

R_1 znamená kyanoskupinu nebo alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a

R_2 má shora uvedený význam,

nebo

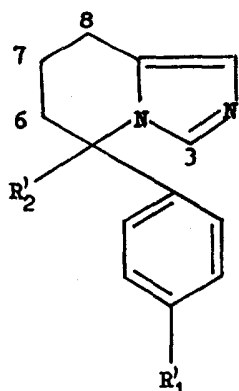
n má hodnotu 2,

R_1 znamená kyanoskupinu a

R_2 představuje fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

jejich stereoisomerů, směsí těchto stereoisomerů nebo farmaceuticky upotřebitelných solí těchto látek.

5. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce Ib



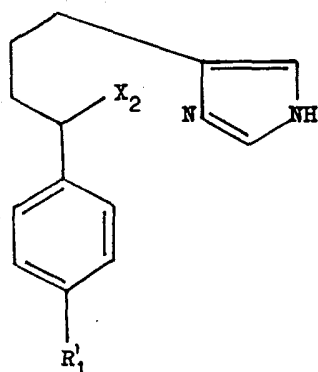
(Ib)

kde

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

R_2 představuje atom vodíku, fenyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

jejich stereoisomerů, směsí těchto stereoisomerů a farmaceuticky upotřebitelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce VIb



(VIb)

ve kterém

R_1 má význam jako v obecném vzorci Ib a

X_2 představuje odštěpitelnou skupinu,

v přítomnosti báze,

načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená atom vodíku, reakcí s fenyalkylhalogenidem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce Ib, v němž R_2 znamená fenyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo se získaná sloučenina obecného vzorce Ib, ve kterém R_2 znamená atom vodíku, reakcí s činidlem poskytujícím alkylmerkaptan s 1 až 4 atomy uhlíku převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, v němž R_2 znamená alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

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

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky,

za vzniku sloučenin obecného vzorce Ib,

ve kterém

R_1' znamená kyanoskupinu a

R_2' představuje atom vodíku nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

7. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce Ib,

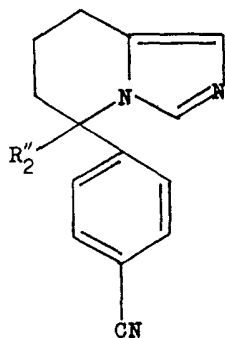
ve kterém

R_1' znamená kyanoskupinu a

R_2' představuje atom vodíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

8. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce Ic



(Ic)

ve kterém

R_2'' představuje atom vodíku nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku 5-(p-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridinu a jeho farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

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

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

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

13. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku 5-benzyl-5-(4-kyanfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridinu, jeho stereoisomeru, směsí těchto stereoisomerů nebo farmaceuticky upotřebitelných solí.