

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 202 A9

(21) A kérelem ügyszám: P/P 00175
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 09.
(30) Elsőbbségi adatok:
91/02997 1991. 02. 13. GB

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 471/04
A 61 K 31/435
C 07 D 519/00

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 0 572 425 országkódja: EP
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1992. 01. 24.
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(72) Feltalálók:

Alker, David, Sandwich, Kent (GB)
Bass, Robert John, Sandwich, Kent (GB)
Cooper, Kelvin, Groton, Connecticut (US)

(73) Szabadalmaz:

Pfizer Inc., New York, New York (US)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Imidazo-piridin PAF/H₁ antagonisták

Az átmeneti oltalom az 1–6. és 8. igénypontokra vonatkozik.

A leírás terjedelme: 12 oldal (ezen belül 2 lap ábra)

HU 211 202 A9

A találmány imidazopiridinekre, különösen bizonyos 4-szubsztituált-1-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzol és -alkil-benzol-származékokra vonatkozik. A vegyületek egyidejűleg rendelkeznek hisztamin H_1 és trombocita aktiváló faktor (PAF) antagonistá hatással, és klinikailag hasznosíthatók a légúti rendszer allergiás gyulladással állapotainak kezelésére, ilyen állapotok például az allergiás megfázás, a mellékhollyag-gyulladás és az asztma, valamint a bőrgyulladás, például atopikus dermatitisz és urticaria (csalánkiütés).

Az allergiás nátha akut tünetei, például tüsszögés, orr és szem váladék és viszketés, rendszerint jól kontroll alatt tarthatók H_1 antagonisták segítségével. Ezek a szerek azonban nem enyhítik azt a vértolulást, amelyet a megnövelt ér permeabilitás által előidéztet értágulás vagy ödéma okoz. Ezen kívül a H_1 antagonisták nem idézik elő a gyulladással sejtek akkumulációját, melyek hozzájárulnak mind az allergénnel szemben mutatott késleltetett válaszhoz, és hiperérzékenységhez krónikus betegségben. A PAF potenciális ödemogén hatása együtt a különféle gyulladással sejtekből történő ismert felszabadulásával és a gyulladással sejtek aktiválásával azt jelzi, hogy egy PAF antagonistá hatásos lenne allergiás nátha hisztamintól független vértolulása ellen, és gyulladással állapotai ellen. A találmány szerinti vegyületek mind PAF és mind H_1 antagonisták, és így megvan a hatásuk a krónikus allergiás nátha fő tüneteinek enyhítésében.

Ezen kívül még a hisztamin hozzájárul az akut hörgőszűkülethez allergénre asztmában, kis hatással van a késleltetett hörgőszűkítő reakciókra, vagy a nem specifikus hörgő hiperérzékenységre, amely az alsó légutak gyulladással sejteinek felhalmozódásával kapcsolatos. A PAF szerepe ebben a gyulladással reakcióban hörgőszűkítő hatásával együtt alátámasztja az asztma kezelésében a PAF/ H_1 antagonistá kettős potenciális szerepet. Hasonlóképpen egy kettős PAF/ H_1 antagonistá várhatóan hatásosabb az antihisztaminoknál önmagában, az allergiás bőrbetegségek kezelésénél, mint amilyen például az atopikus dermatitisz és csalánkiütés, míg az antihisztaminok csökkentik a viszketést és a pirosodást, kevésbé hatásosak a gyulladással sejtek beáramlásával kapcsolatos bőrhólyag reakciójával szemben.

A találmány szerinti vegyületek hatásosak még más patofiziológias változások állapotának kezelésében is, melyeket a hisztamin közvetít, valamint más hisztamin-független gyulladással állapotok esetében is.

Saját 0 310 386 számú európai szabadalmi bejelentésünkben leírunk egy sorozat dihidropiridin PAF antagonistát, mely vegyületekben a 2-helyzetben különösen (2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)-fenil-csoport a szubsztituens. A 3 326 924 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban bizonyos aza-dibenzocikloheptének szerepelnek mint antihisztaminok, beleértve a 3-aza-5-(4-piperidilidén)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cikloheptént és 4-aza analógiát [5,6-dihidro-11-(4-piperidilidén)-11H-benzo(5,6)-ciklohepta [1,2-b]-piridint], valamint ennek 7 és 8-klór-, valamint 7, 8 és 9-metil-származékait.

A találmány (I) általános képletű vegyületekre és gyógyászatiilag elfogadható sóira vonatkozik, ahol

X jelentése CH vagy N,

Z jelentése CH=CH vagy S;

A jelentése CH_2CH_2 , $CH=CH$, $CH(OH)CH_2$ vagy $COCH_2$ csoport,

5 B közvetlen kötés, vagy $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ vagy $-C(CH_3)_2-$, vagy ha Z jelentése $CH=CH$, B a kapcsolódó benzolgyűrűhöz fuzionált ciklopentán gyűrűt is képezhet;

10 Y jelentése (a) vagy (b) képletű fuzionált gyűrű, ahol R hidrogénatom vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

n értéke 0, 1 vagy 2,

és

m értéke 0 vagy 1.

15 A fenti definícióban a halogén kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelöl, az alkil- és alkoxi-csoportok 3 vagy több szénatomosak és egyenes vagy elágazó láncúak lehetnek, az A összekötő csoport, ha aszimmetrikus, akkor bármilyen értelemben kapcsolódhat. Ha a vegyületek bizonyos aszimmetrikus centrumokat tartalmaznak, akkor a vegyületek enantiomerek és diasztereoizomerek formájában fordulhatnak elő. Ezeket az izomereket elválaszthatjuk fizikai módszerekkel, például a kiindulási vegyületek vagy megfelelő sóik vagy származékaik, frakcionált kristályosításával vagy kromatográfiálásával.

A találmány kiterjed az összes enantiomerre, függetlenül attól, hogy, el vannak-e választva vagy nem. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóit nem toxikus savaddíciós sókat képező savakból állítjuk elő, ilyen sók például a hidroklorid, hidrobromid, szulfát vagy hidrogén-szulfát, foszfát vagy savanyú foszfát, acetát, citrát, fumarát, glükonát, laktát, maleát, szukcinát és tartarát sók.

30 X előnyösen nitrogénatom, Z jelentése $CH=CH$ és Y (a) képletű benzo-fuzionált gyűrű, különösen ha R hidrogénatom vagy klóratom. B előnyösen vegyértékvonal vagy CH_2 és n értéke 0 és m értéke 0. Különösen előnyösek azok a vegyületek, ahol R jelentése klóratom, B vegyértékvonal, A jelentése CH_2CH_2 , n értéke 0 és m értéke 0.

35 A 4-(8-klór-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-1-(4-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoil)-piperidin különösen előnyös.

40 Azok a vegyületek, ahol m értéke 0, előállíthatók oly módon, hogy egy (II) általános képletű piperidin-származékot (III) általános képletű savval vagy aktivált származékával reagáltatunk (lásd az I. reakcióvázatot).

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját ismert amid kapcsolási módszerrel végezzük, így a reakciót úgy hajthatjuk végre egy eljárásban, hogy a reagenseket szerves oldószerben, például diklórmetánban feloldjuk, kondenzálószerként diimidet, például 3-(dimetil-amino-propil)-1-etil-karbodiimidet vagy

55 N,N'-diciklohexil-karbodiimidet használunk, előnyösen 1-hidroxi-benzotiazol és szerves bázis, például N-metil-morfolin jelenlétében. A reakció rendszerint 2-24 óra alatt megy végbe szobahőmérsékleten, majd a terméket ismert módszerrel izoláljuk, például vízzel mossuk vagy leszűrjük, a karbamid melléktermék eltá-

60

volttására és az oldószer lepárlására. A terméket tovább tisztíthatjuk kristályosítással vagy kromatografálással, ha szükséges.

Számos utólagos átalakítás lehetséges, így például az A helyén COCH₂ csoportot tartalmazó terméket nátrium-bór-hidriddel redukálva a megfelelő A helyén CH(OH)CH₂ csoportot tartalmazó vegyületet kapjuk. Az N-oxidokat, ahol m értéke 1, a megfelelő imidazopiridin (ahol m értéke 0) oxidálásával állíthatjuk elő, például 3-klór-perbenzoesav segítségével.

A (II) általános képletű kiindulási anyagokat irodalomból ismert módon állíthatjuk elő [Engelhardt és munkatársai, J. Med. Chem. 1965, 8, 829; Waldvogel és munkatársai, Helvetica Chimica Acta, 1976, 59, 866], valamint a 3 326 924 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint. A (III) általános képletű kiindulási anyagokat a 0 310 386 számú európai szabadalmi leírásban leírt eljárásokkal állíthatjuk elő, valamint ezek leírása az alábbi példákban is kiténik.

A vegyületek H₁ antagonistá hatását úgy mutatjuk ki, hogy megállapítjuk a tengerimalac légcső hisztamin által előidézett összehúzóására gyakorolt gátló hatást in vitro. A teszt a következő:

Spirálisan vágott tengerimalac légcső csököket 2 g tenzió alatt szuszpendálunk 15 ml folyamatosan 95% oxigént és 5% szén-dioxidot tartalmazó gázzal átbuborékolatott 118 mmól nátrium-kloridból, 4,62 mmól kálium-kloridból, 1,16 mmól magnézium-szulfátból, 1,18 mmól kálium-dihidrogén-foszfátból, 25 mmól nátrium-hidrogén-karbonátból, 11 mmól glükózból és 2,5 mmól kalcium-kloridból álló Krebs-puffert és 2 µmol indometacint tartalmazó szövetfürdőben. Egy 45 perces egyensúlyozási periódus után a szövetfürdőbe hisztamin-dihidrokloridot adagolunk, amíg a 10⁻⁵ mól végső koncentrációt el nem éri, és a kapott összehúzó-dást izometrikusan regisztráljuk. 30 percig tartó összehúzó-dást követően a szövetet addig mossuk a pufferral, ameddig teljesen az alapvonalra nem relaxálódik. Ezután 30 percig újabb hisztamin összehúzó-dás következik, és mossuk. A szöveteket harmadszorra is összehúzzuk hisztaminnal, de nem mossuk. 30 percig tartó tartós összehúzó-dás után hozzáadjuk a szövetfürdőhöz az első teszt-vegyületet, és a hatást 20 percig regisztráljuk. A vegyület növekvő kumulatív dózisait adjuk 20 percenként hozzá, és a hatást kiértékeljük. Az IC₅₀ értéket úgy számítjuk ki, hogy az a vegyület azon koncentrációja, amely szükséges a harmadik hosszán tartó hisztamin összehúzó-dás 50%-os relaxálásához.

A találmány szerinti vegyületek PAF antagonistá hatását úgy határozzuk meg, hogy in vitro mérjük a PAF trombocita aggregációs gátló hatását. A teszt a következő:

Vérmintákat veszünk egy nyúlból, 0,1 térfogat (77 mmól) dinátrium-etilén-diamin-tetraecetsavba, és a mintákat 150×g mellett 15 percig centrifugáljuk, így trombocita dús plazmát kapunk. A plazmát 2000×g mellett tovább centrifugáljuk 10 percig, és így olyan trombocita pelletet kapunk, amelyet puffer oldattal mossunk (4 mmól kálium-dihidrogén-foszfát, 6 mmól dinátrium-hidrogén-foszfát, 100 mmól nátrium-klorid,

55 mmól glükóz és 0,1% marha szérum albumin, pH 7,25), és végül a puffer oldatban újra szuszpendáljuk, amíg 2×10⁸ trombocita/ml koncentrációt el nem érünk. A mosott trombocitákat keverés közben 2 percig 37 °C hőmérsékleten egy aggregométerben ADP megkötő rendszer jelenlétében előinkubáljuk (1 mmól kreatininfoszfát, 27 U/ml kreatinin-foszfokináz és 10 mmól magnézium-klorid), továbbá az inkubálást 1 mmól kalcium-klorid vagy egy oldószer, például dimetil-szulfid egyedüli jelenlétében, vagy pedig más tesztvegyületet tartalmazó oldószer jelenlétében. A C₁₈-PAF-t olyan koncentrációban adjuk hozzá, amely maximális aggregáló reakciót vált ki a tesztvegyület távollétében (10⁻⁸-10⁻⁹ mól), és a trombocita aggregációt úgy mérjük, hogy követjük a fény transzmisszió növekedését az oldatban. A kísérletet a tesztvegyület koncentráció-tartományában megismételjük, és azt az értéket vezük IC₅₀-nek, amely 50%-kal csökkenti a maximális értéket.

Az (I) általános képletű vegyületek egyidejű PAF és H₁ antagonistá hatását in vivo mutatjuk be, mégpedig úgy, hogy hogyan gátolják a PAF vagy hisztamin intradermális injekciójával előidézett kután vaszkuláris permeabilitás növekedését egéren. Az állatoknak orálisan vagy intravénásan adagoljuk a tesztvegyületet. Az orális adagolásnál 45 perccel, vagy az intravénás adagolásnál 10 perccel az adagolás után minden állatnak egy egyszeri intradermális injekciót adunk, vagy 13,5 nmól hisztamin, vagy 30 pmól PAF-t adagolunk a hátsó oldalon, közvetlenül a fej mögött. Közvetlenül az injekció után intravénásan befecskendezünk 250 µl, 6,25 mg/ml Evans Blue-féle festéket. 30 perc múlva az állatokat pentobarbiton letális injekcióval elpusztítjuk, a hátsó bőrt eltávolítjuk, és az intradermális készülési felületeket kilyukasztjuk. A készülési mértékét úgy mérjük, hogy a bőr lyukakból formamiddal extraháljuk a festéket 24 óra hosszat 70 °C hőmérsékleten, és az abszorpciót 620 nm-nél spektrofotométerrel regisztráljuk. Az ID₅₀ a vegyületnek azon dózisa, amely a készülési, azaz abszorbancia 50%-os csökkenését idézi elő a kezeletlen kontrollokkal összehasonlítva.

Terápiás célra az (I) általános képletű vegyületeket általában gyógyászati hordozókkal összekeverve adagoljuk, mely hordozók megválasztása a standard gyógyászati gyakorlatnak megfelelően, és az adagolás módjának megfelelően történik. Így például adagolhatjuk orálisan tablettá formájában, ilyenkor a segédanyagok lehetnek például keményítő vagy laktóz, vagy kapszula vagy ovula formájában, önmagában vagy segédanyagokkal összekeverve, vagy elixírek vagy szuszpenziók formájában, melyek színező és ízesítőanyagokat tartalmaznak. Injektálhatók parenterálisan, például intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután. A parenterális adagolásnál a legjobb, ha steril vizes oldatot használunk, melyek más anyagokat is tartalmazhatnak, például sókat vagy glükózt, melyek révén az oldat vérrel izotóniássá tehető.

Humán adagolás esetében gyógykezelésnél vagy megelőző kezelésnél allergiás és gyulladásozó állapotok gyógyítására a vegyületek orális dózisa általában

2–1000 mg/nap, egy átlagos 70 kg-os felnőtt pacienst tekintve. Így egy tipikus felnőtt paciens esetében az egyes tabletták vagy kapszulák 1–500 mg hatóanyagot tartalmaznak megfelelő gyógyászatiilag elfogadható hordozóban vagy oldószerben. Az intravénás adagolás esetén a dózis rendszerint 1–10 mg/egyszeri dózis szükség szerint. Az allergiás asztma és nátha kezelésére a legkedvezőbb adagolási mód az intranazális adagolás vagy inhalálás lehet inhaláló vagy aeroszol segítségével. Pilyenkor a dózisszintek 0,1–50 mg/egyszeri dózis között mozoghatnak szükség szerint. A gyakorlatban az orvos határozza meg a konkrét dózist, ami a beteg számára a legmegfelelőbb, és ez változhat a beteg korától, súlyától és a gyógyszerre adott reakciójától függően. A fenti dózisok példaképpen szerepelnek egy átlagos esetre, de ettől egyéni esetekben alsó és felső irányban el lehet térni.

A találmány tehát olyan gyógyászati készítményekre is kiterjed, melyek (I) általános képletű hatóanyagból és gyógyászatiilag elfogadható hordozókból vagy hígítókból állnak.

A találmány tehát kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületekre vagy gyógyászatiilag elfogadható sóikra, melyeket a gyógyászatban alkalmazhatunk, különösen allergiás és gyulladásos állapotok kezelésére humán célra.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását az alábbi példákkal illusztráljuk. A vegyületek tisztaságát vékonyréteg-kromatográfiásan ellenőriztük Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ lemezekon. ¹H-nukleáris mágneses rezonancia spektrumokat regisztráltunk, Nicolet QE-300 vagy Bruker AC-300 spektrométerrel, és minden esetben megfeleltek a szerkezetnek a kapott színképek. A kémiai eltolódást ppm-ben adjuk meg tetrametil-szi-

lánból, ismert rövidítéseket használunk a fő csúcsok jelölésére: s, szingulett; d, dublett; t, triplett; m, multiplett; és br, széles.

- 5 *1. Példa*
4-(8-Klór-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ildén)-1-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoi]-piperidin-hemihidrát
224 mg, 0,75 mmól 4-(8-klór-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ildén)-piperidin és
- 10 190 mg, 0,75 mmól 4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoesav 12 ml diklór-metánnal készített oldatát egymást követően 102 mg, 0,75 mmól 1-hidroxi-benzotriazol-hidrátal, majd 290 mg, 1,5 mmól 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloriddal,
- 15 végül 165 µl, 1,5 mmól 4-metil-morfolinnal kezelünk. Az elegyet szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük, vízzel mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan szilícium-dioxidon tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán + 3–4% metanol elegyét használjuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük, bepároljuk, és 113 mg, 27% cím szerinti vegyületet kapunk színtelen hab formájában, melyet hemihidrátként jellemezünk.

- 25 Elemanalízis a C₃₃H₂₈ClN₅O·0,5 H₂O képletre számítva:

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

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

- 30 *2–6. Példa*

Az alábbi példákat úgy hajtjuk végre, hogy 4-(8-klór-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ildén)-piperidint a megfelelő savval reagáltatjuk az 1. példa szerint, és a táblázatban felsorolt adatokat kapjuk.

(IA) általános képletű vegyületek

Példa száma	R ₂	Jellemző forma	Analízis (%) (az elméleti értékek zárójelben)		
			C	H	N
2.		hab	72,8	5,7	11,7
		hemihidrát	(72,6)	5,6	11,8)
3.		hab	71,9	5,4	12,0
		hemihidrát	(71,7	5,5	12,3)
4.		hab	71,9	5,6	12,3
		hemihidrát	(71,7	5,5	12,3)
5.		hab	72,0	5,3	12,3
		0,25 EtOAc	(71,9	5,1	12,6)
6.		hab	71,5	5,5	12,4
		0,25 EtOAc	(71,9	5,1	12,6)

7. példa

4-(5H-Dibenzo-[a,d]cikloheptén-5-ilidén)-1-[4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoi]-piperidin-hemihidrát

Az 1. példa szerint járunk el 4-(5H-dibenzo[a,d]cikloheptén-5-ilidén)-piperidin-hidrokloridot használva [J. Med. Chem. 1965, 8, 829] 4-(8-klór-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-piridin-11-ilidén)-piperidin helyett. A cím szerinti vegyületet szintelen hab formájában kapjuk, és hemihidrátként azonosítjuk.

Elemanalízis a $C_{34}H_{28}N_4 \cdot 0,5 H_2O$ képletre számítva:
Számított: C% = 78,9, H% = 5,8, N% = 10,8;
Talált: C% = 78,9, H% = 5,6, N% = 11,0.

8. Példa

1-[4-(2-Metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoi]-4-(10-oxo-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciklohepta[1,2-b]tiofén-4-ilidén)-piperidin

A vegyületet az 1. példa szerint állítjuk elő 4-(10-oxo-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciklohepta[1,2-b]tiofén-4-ilidén)-piperidint használva [Helv. Chim. Acta 1976, 59, 866] a 4-(8-klór-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-piperidin helyett. A cím szerinti vegyületet szintelen hab formájában kapjuk, amelyet monohidrát formájában azonosítunk.

Elemanalízis a $C_{32}H_{26}N_4O_2S \cdot H_2O$ képletre számítva:
Számított: C% = 70,0, H% = 5,1, N% = 10,2;
Talált: C% = 70,1, H% = 5,1, N% = 10,1.

9. példa

4-(8-Klór-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-1-[4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il-5-oxid)-benzoi]-piperidin

126 mg, 0,37 mmól 50%-os 3-klór-perbenzoesav 3 ml diklór-metánnal készített oldatát 10 perc alatt hozzá-csepegtetjük 200 mg, 0,37 mmól 1. példa szerinti 4-(8-klór-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-1-[4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoi]-piperidin-hemihidrát kevert jéggel hűtött oldatához. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 19 óra hosszat keverjük, majd további 25 mg 3-klór-perbenzoesavat adunk hozzá, és jeges hűtés közben még 25 óra hosszat keverjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatográfiásan tisztítjuk, diklór-metán + 5% metanol + 0,1–0,5% telített vizes ammónia-oldattal elegyével eluáljuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk. 44 mg, 21% cím szerinti vegyületet kapunk szintelen üveg formájában, amely 176–180 °C hőmérsékleten olvad.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9,03 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 8 Hz), 8,04 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 6,95–7,25 (6H, m), 3,25–4,15 (4H, m), 1,7–3,0 (8H, m).

10. Példa

4-(10-Hidroxi-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciklohepta[1,2-b]-tiofén-4-ilidén)-1-[4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoi]-piperidin

200 mg, 0,38 mmól 8. példa szerinti 1-[4-(2-metil-

imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoi]-4-(10-oxo-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciklohepta[1,2-b]tiofén-4-ilidén)-piperidin és 200 mg nátrium-bór-hidrid 20 ml metanollal készített oldatát 4 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, majd bepároljuk. A maradékot diklór-metán és víz között kirázzuk, és a szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot hexánnal eldörzsölve 70 mg, 35% cím szerinti vegyületet kapunk szintelen hab formájában, melyet dihidrátként jellemzünk.

Elemanalízis a $C_{32}H_{28}N_4O_2S \cdot 2H_2O$ képletre számítva:
Számított: C% = 67,5, H% = 5,6, N% = 9,9;
Talált: C% = 67,9, H% = 5,4, N% = 9,6.

15

11. Példa

4-(8-Klór-5,6-dihidro-6-oxo-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-1-[4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoi]-piperidin

Az 1. példa szerint járunk el, 4-(8-klór-5,6-dihidro-6-oxo-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-piperidint használunk [J. Org. Chem., 1990, 55, 3341] 4-(8-klór-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-piperidin helyett. A cím szerinti vegyületet szintelen gumi formájában kapjuk, és azt találjuk, hogy 1,5 ekvivalens vizet tartalmaz.

Elemanalízis a $C_{33}H_{26}ClN_5O_2 \cdot 1,5H_2O$ képletre számítva:
Számított: C% = 67,0, H% = 4,9, N% = 11,9;
30 Talált: C% = 67,2, H% = 5,2, N% = 11,4.

12. Példa

4-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d]cikloheptén-5-ilidén)-1-[4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoi]-piperidin

Az 1. példa szerint járunk el, 4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cikloheptén-5-ilidén)-piperidint használunk [lásd 0 347 123 számú európai szabadalmi bejelentés, 1989], 4-(8-klór-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-piperidin helyett. A cím szerinti vegyületet 248 mg mennyiségben 48%-os termeléssel szintelen hab formájában kapjuk hemihidrátként.

Elemanalízis a $C_{34}H_{30}N_4O \cdot 0,5 H_2O$ képletre számítva:
Számított: C% = 78,5, H% = 6,0, N% = 10,8;
Talált: C% = 78,4, H% = 5,9, N% = 10,7.

13. Példa

4-(8-Klór-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-1-[4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoi]-piperidin

Az 1. példa szerint járunk el, 4-(8-klór-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-piperidint használunk (lásd WO 88/03138, 1988) a 4-(8-klór-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-piperidin helyett. A cím szerinti vegyületet szintelen gumi formájában kapjuk. Rf 0,25 (szilícium-dioxid, oldószerrendszer: CH₂Cl₂, CH₃OH, NH₄OH: 98:7:1).
Tömegspektrum: M/e, M+ = 543 (C₃₃H₂₆ClN₅O).

14. Példa

4-(5,6-Dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-1-[4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoil]-piperidin

Az 1. példa szerint járunk el, de 4-(5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-piperidint használunk [J. Med. Chem. 1972, 15, 750] 4-(8-klór-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-piperidin helyett. A cím szerinti vegyületet bézs színű szilárd anyag formájában kapjuk. Olvadáspont: 243–245 °C, 0,67 ekvivalens vizet tartalmaz.

Elemanalízis a $C_{33}H_{29}N_5O \cdot 0,67 H_2O$ képletre számítva:

Számított: C% = 75,7, H% = 5,8, N% = 13,4;
Talált: C% = 75,7, H% = 5,9, N% = 13,4.

15. Példa

4-(8-Klór-5,6-dihidro-6-hidroxi-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-1-[4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoil]-piperidin

A vegyületet a 10. példa szerint állítjuk elő 4-(8-klór-5,6-dihidro-6-oxo-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-1-[4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoil]-piperidin nátrium-bór-hidrides redukálásával (lásd 11. példa). A cím szerinti vegyületet színtelen gumi formájában kapjuk. R_f 0,30 (szilícium-dioxid, oldószer rendszer: CH_2Cl_2 , CH_3OH , NH_4OH ; 93:7:1), tömegspektrummal jellemezzük: M/e , M^+ = 561 ($C_{33}H_{28}ClN_5O_2$).

16. Példa

4-(8-Klór-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-1-[5-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-tien-2-ol]-piperidin

Az 1. példa szerint járunk el, de 185 mg 8. referencia példa szerinti 5-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-tiofén-2-karbonsavat használunk 4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoészav helyett. A cím szerinti vegyületet cserszínű hab formájában kapjuk 121 mg mennyiségben, 38,5%-os termeléssel, szeszkvihidrát formájában.

Elemanalízis a $C_{31}H_{26}ClN_5OS \cdot 1,5 H_2O$ képletre számítva:

Számított: C% = 64,3, H% = 5,0, N% = 12,1;
Talált: C% = 64,3, H% = 4,8, N% = 12,0.

17. Példa

4-(8-Metil-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-1-[4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoil]-piperidin

A terméket az 1. példa szerint állítjuk elő, de 300 mg 4-(8-metil-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-piperidint használunk [J. Med. Chem. 1991, 34, 457–461] 4-(8-klór-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-piperidin helyett. A cím szerinti vegyületet 270 mg, 49,6% üveg formájában kapjuk, amely 0,25 mól diklór-metánt tartalmaz.

Elemanalízis a $C_{34}H_{31}N_5O \cdot 0,25 CH_2Cl_2$ képletre számítva:

Számított: C% = 75,2, H% = 5,8, N% = 12,8;
Talált: C% = 74,8, H% = 6,0, N% = 12,7.

18. Példa

4-(8-Klór-5,6-dihidro-5-oxo-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-1-[4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoil]-piperidin

Az 1. példa szerint járunk el, de 80 mg 4-(8-klór-5,6-dihidro-5-oxo-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-piperidint használunk [J. Org. Chem., 1990, 55, 3341] 4-(8-klór-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-piperidin helyett. A cím szerinti vegyületet 60 mg, 43,5% cserszínű hab formájában kapjuk. R_f = 0,08 (szilícium-dioxid, oldószer-rendszer: $CH_3CO_2C_2H_5$, CH_3OH , NH_4OH ; 80:20:1). Tömegspektrum, m/e , M^+ = 559 ($C_{33}H_{26}ClN_5O_2$).

19. Példa

4-(8-Klór-5,6-dihidro-5-hidroxi-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-1-[4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoil]-piperidin

A 10. példa szerint járunk el, a 18. példa szerinti 40 mg 4-(8-klór-5,6-dihidro-5-oxo-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-pirid-11-ilidén)-1-[4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoil]-piperidint nátrium-bór-hidriddel redukálunk, a cím szerinti vegyületet 35 mg, 87% sárga hab formájában kapjuk, amely 0,33 ekvivalens etil-acetátot tartalmazó hidrát.

Elemanalízis a $C_{33}H_{28}ClN_5O_2 \cdot H_2O \cdot 0,33 C_4H_8O_2$ képletre számítva:

Számított: C% = 67,7, H% = 5,1, N% = 11,5;
Talált: C% = 67,7, H% = 5,2, N% = 11,4.

1. Referencia példa

4-(2-Metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoészav

12,0 g, 51,3 mmól 0 310 386 számú európai szabaldalmi leírás szerinti 4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzonitril és 22 g, 0,55 mmól nátrium-hidroxid 55 ml etanol és 55 ml víz elegyével készített elegyét nitrogén áramban 1,5 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt, lehűtjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A barna maradékot feloldjuk jeges vízben, hozzáadunk 33 ml jégecetet. A kapott csapadékot elkülönítjük, vízzel mossuk, 70 °C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk, 9,1 g 70% barnássárga színű szilárd anyagot kapunk.

1H -NMR (DMSO- d_6): 2,50 (3H, s), 7,25 (1H, d, J = 5 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8 Hz), 8,16 (2H, d, J = 8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 5 Hz), 8,92 (1H, s).

2. Referencia példa

4-(2-Metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-fenil-etil-acetát

a) 17,7 g, 0,1 mól 4-amino-fenil-etil-acetátot és 8,4 g, 0,1 mól nátrium-hidrogén-karbonátot 200 ml etanolban keverünk. 15,9 g, 0,1 mól 4-klór-3-nitropiridint adunk hozzá, 50 ml etanollal készített oldat formájában, és az elegyet 3 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. Ezután kis térfogatra bepároljuk, 500 ml etil-acetátba öntjük, és az oldatot 200 ml vízzel mossuk. A szerves fázist 0,5 mól sósavval extraháljuk, majd az egyesített vizes extraktumokat 2 mólós nátrium-hidro-

xid-oldattal meglúgosítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, szárazra pároljuk. A maradékot vizes etanolból átkristályosítva 7,32 g 4-(3-nitro-pirid-4-il-amino)-fenil-etil-acetátot kapunk, olvadáspont: 124–126 °C. További 8,56 g-ot nyerünk ki az anyalúgokból.

b) A fenti 15,7 g terméket 4,1 bar nyomáson 5% palládium/csontszén katalizátor jelenlétében 3 óra hosszat hidrogénezzük szobahőmérsékleten. Szűrés és az oldószert lepárlása után 14,1 g 4-(3-amino-pirid-4-il-amino)-fenil-etil-acetátot kapunk.

c) 14,1 g, 52 mmól 4-(3-amino-pirid-4-il-amino)-fenil-etil-acetát, 100 ml ecetsav és 100 ml ecetsavanhidrid elegyét visszafolyató hűtő alatt nitrogén áramban 1,5 óra hosszat keverjük. A lehűtött oldatot szárazra pároljuk, 10%-os vizes nátrium-karbonát oldattal meglúgosítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat szárazra pároljuk, kromatográfiásan szilícium-dioxidon tisztítjuk, diklór-metán és etanol elegyével eluálva. 13,6 g 4-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)-fenil-etil-acetátot kapunk.

3. Referencia példa

4-(2-Metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)-fenil-ecetsav

750 mg, 2,54 mmól 4-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)-fenil-etil-acetát és 160 mg, 4 mmól nátrium-hidroxid 5 ml etanol és 5 ml víz elegyével készített oldatát szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük és bepároljuk. A maradékot vízben felvesszük, 2 mól sósavval pH 4–5-re megsavanyfítjuk, 1-butanolba extraháljuk. Az egyesített 1-butanolos extraktumokat bepároljuk, a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. A kapott szilárd anyagot izoláljuk, hexánnal mossuk, szárítjuk, 267 mg, 39% sárgásbarna szilárd terméket kapunk, amely 226–230 °C hőmérsékleten olvad.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 8,86 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 8 Hz), 7,48 (4H, s), 7,15 (1H, d, J = 8 Hz), 3,70 (2H, s), 2,42 (3H, s).

4. Referencia példa

4-[(2-Metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)-metil]-benzoesav

4-[(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)-metil]-benzoesav-etil-észtert (O 330 327 számú európai szabadalmi bejelentés) hidrolizáljuk a 3. referencia példa szerinti, és a cím szerinti terméket szintelen szilárd anyag formájában kapjuk, melyet a 3. példában közvetlenül felhasználunk.

5. Referencia példa

5-(2-Metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)-indán-2-karbonsav

(a) 40 ml, 1,5 g/ml füstölő salétromsavat hozzácsépegtetünk keverés közben 80 ml ecetsavanhidridhez, miközben a hőmérsékletet 0 °C-on tartjuk. Az adagolás befejezése után 11,33 g, 79,5 mmól 2-cianoindánt [J. Chem. Soc. (B), (1969), 1197] adagolunk hozzá cseppenként keverés közben 30 perc alatt, miközben a hőmérsékletet –5 és 0 °C között tartjuk. Az elegyet

további 15 percig keverjük, majd jégre öntjük. 4×150 ml diklór-metánnal extraháljuk, és az extraktumokat 3×150 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal mossuk. Magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot etanolból átkristályosítva 12,09 g, 81% 2-ciano-5-nitro-indánt kapunk sárga szilárd anyag formájában, amely 80–82 °C hőmérsékleten olvad.

(b) 11,90 g, 63,3 mmól 2-ciano-5-nitro-indán 200 ml metanol és diklór-metán 1:1 arányú elegyével készített oldatát 1,2 g 10%-os palládium csontszén katalizátor felett hidrogénezzük 30 psi nyomáson 20 °C hőmérsékleten 5 óra hosszat, a katalizátort leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, és így 10,4 g 5-amino-2-ciano-indánt kapunk, melyet a következő reakcióban közvetlenül felhasználunk. Egy adagot etanolból átkristályosítottunk, így rózsaszínű tűket kapunk, olvadáspont: 73–76 °C.

(c) 11,46 g, 72,3 mmól 4-klór-3-nitro-piridint hozzáadunk 10,4 g, 65,7 mmól 5-amino-2-ciano-indán 150 ml etanollal készített szuszpenziójához szobahőmérsékleten. Az elegyet egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük, majd jéghideg vizes ammónia feleslegéhez öntjük. A sárga szilárd anyagot leszűrjük, részben 150 ml forró etanolban digeráljuk, lehűtjük, és újra leszűrve 13,61 g, 74% 2-ciano-5-(3-nitro-pirid-4-il-amino)-indánt kapunk.

(d) 12,46 g, 44,5 mmól 2-ciano-5-(3-nitro-pirid-4-il-amino)-indánt 750 ml metanol és diklór-metán 1:1 arányú elegyében szuszpendálunk, és 20 °C hőmérsékleten hidrogénezzük, 1,25 g, 10%-os palládium csontszén katalizátor jelenlétében 2 óra hosszat 30 psi nyomáson. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson bepárolva 12,28 g, 5-(3-amino-pirid-4-il-amino)-2-ciano-indánt kapunk kvantitatív termeléssel sárga szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 98–100 °C.

(e) 12,28 g 5-(3-amino-pirid-4-il-amino)-2-cianoindán (44,5 mmól (d) lépés szerinti vegyület) 70 ml ecetsav és 70 ml ecetsavanhidrid elegyét visszafolyató hűtő alatt nitrogén áramban 1,75 óra hosszat melegítjük, lehűtjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó barna gumit feloldjuk 40 ml 2 m sósvanban, és 50 ml etil-acetáttal mossuk. A vizes fázist 2 m vizes nátrium-hidroxid hozzáadásával meglúgosfítjuk, és a terméket diklór-metánba extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk. Etil-acetát és metanol 7:1 arányú elegyével eluáljuk, barna gumit kapunk, melyet etil-acetát és metanol elegyből átkristályosítva 9,67 g, 79% 2-ciano-5-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)-indánt kapunk fehéres színű por formájában, olvadáspont: 174–176 °C.

Elemanalízis a C₁₇H₁₄N₄ képletre számítva: Számított: C% = 74,4, H% = 5,1, N% = 20,4; Talált: C% = 74,4, H% = 5,2, N% = 20,7.

(f) 739 mg, 2,70 mmól 2-ciano-5-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)-indán 1 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxid és 6 ml metanol elegyét visszafolyató hűtő

alatt nitrogénben melegítjük 9 óra hosszat, lehűtjük, jégre öntjük, és az oldat pH-ját pH = 5-re igazítjuk 2 m sósav hozzáadásával. A kapott csapadékot leszűrjük, vákuumban szárítjuk, 426 mg, 54% cím szerinti vegyületet kapunk színtelen szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 264–267 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{15}N_3O_2 \cdot 0,2 H_2O$ képletre számítva:

Számított: C% = 68,8, H% = 5,2, N% = 14,1;
Talált: C% = 68,9, H% = 5,1, N% = 14,1.

6. Referencia példa

3-(2-Metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoesav

a) 3,3 g, 20 mmól 3-amino-benzoesav-etil-észter és 3,17 g, 20 mmól 4-klór-3-nitro-piridin 150 ml etanollal készített oldatát szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük, majd jeges fürdőn lehűtjük. A kapott csapadékot elkülönítjük, jég hideg etanollal mossuk, szárítjuk, 4,17 g 3-(3-nitro-4-piridil-amino)-benzoesav-etil-észter-hidrokloridot kapunk sárga kristályos szilárd anyag formájában, amely 201–204 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a $C_{14}H_{13}N_3O_4 \cdot HCl$ képletre számítva:
Számított: C% = 51,9, H% = 4,3, N% = 13,0;
Talált: C% = 5,2, H% = 4,4, N% = 12,9.

Az anyalúgokat bepárolva, és a maradékot etanolból kristályosítva további 1,2 g terméket kapunk.

b) 5,2 g fenti terméket etil-acetát és 10%-os vizes nátrium-karbonát oldat között kirázunk, és a szerves fázist vízzel mossuk. Magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk. A maradékot 300 ml etanolban feloldjuk, és az oldatot hidrogén atmoszférában 2,76 bar nyomáson szobahőmérsékleten keverjük 5%-os palládium/csontszén katalizátor jelenlétében 16 óra hosszat. Az elegyet leszűrjük, a szűrletet bepároljuk, és 4,8 g 3-(3-amino-4-piridil-amino)-benzoesav-etil-észtert kapunk színtelen szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 89–91 °C.

c) A fenti termék 4,8 g-jának 25 ml ecetsavval és 25 ml ecetsavanhidriddel készített oldatát visszafolyató hűtő alatt 2 óra hosszat melegítjük és bepároljuk. A visszamaradó olajat vízbe öntjük, szilárd nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot etil-acetáttól átkristályosítva 2,9 g 3-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoesav-etil-észtert kapunk színtelen szilárd anyag formájában, amely 120–121 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a $C_{15}H_{15}N_3O_2$ képletre számítva:

Számított: C% = 68,3, H% = 5,3, N% = 14,9;
Talált: C% = 69,1, H% = 5,4, N% = 14,8.

d) 1,0 g fenti termék és 2,2 ml 2 m vizes nátrium-hidroxid-oldat 10 ml etanollal készített elegyét 18 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, az etanolt vákuumban eltávolítjuk, és a visszamaradó vizes oldatot 2 m sósavval pH = 6-ra semlegesítjük. A kapott csapadékot izoláljuk, jég hideg vízzel és dietil-éterrel mossuk, szárítjuk, és így 830 mg 3-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoesavat kapunk színtelen por formájában.

jában. Olvadáspont: 205–206 °C. 0,75 ekvivalens vizet tartalmaz.

Elemanalízis a $C_{13}H_{11}N_3O_2 \cdot 0,75 H_2O$ képletre számítva:

5 Számított: C% = 63,0, H% = 4,7, N% = 15,7;
Talált: C% = 62,8, H% = 4,5, N% = 15,5.

7. referencia példa

2-(2-Metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoesav

10 a) 3,17 g, 20 mmól 2-amino-benzoesav-etil-észter és 2,8 ml 4-klór-3-nitro-piridin 150 ml etanollal készített oldatát 60 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. A kapott csapadékot elkülönítjük, etanollal mossuk, szárítjuk, és így 3,9 g 2-(3-nitro-4-piridil-amino)-benzoesav-etil-észter-hidrokloridot kapunk sárga kristályos szilárd anyag formájában, amely 192–205 °C-on olvad.

Az anyalúgokat bepároljuk, a maradékot etanolból átkristályosítva 1,5 g terméket kapunk.

20 b) 5,3 g fenti terméket etil-acetát és 10%-os vizes nátrium-karbonát oldat között kirázunk, és a szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 800 ml etanolból oldjuk, és az oldatot hidrogén atmoszférában 2,76 bar nyomáson szobahőmérsékleten keverve hidrogénezzük 16 óra hosszat 5% palládiumot tartalmazó palládium-csontszén katalizátor jelenlétében. Az elegyet leszűrjük, a szűrletet bepárolva 5,1 g színtelen olaj formájú 2-(3-amino-4-piridil-amino)-benzoesav-etil-észtert kapunk.

30 c) 5,0 g fenti termék 25 ml ecetsavval és 25 ml ecetsavanhidriddel készített oldatát 4 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt, és bepároljuk. A visszamaradó olajat vízbe öntjük, szilárd nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk és etil-acetátba extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot etil-acetáttól átkristályosítva 3,20 g 2-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoesav-etil-észtert kapunk színtelen kristályok formájában. Olvadáspont: 125–127 °C.

40 d) 1 g fenti termék és 2,2 ml 2 m vizes nátrium-hidroxid-oldat 10 ml etanollal készített elegyét szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük. Az etanolt vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó vizes oldatot 2 m sósavval pH 6-ra semlegesítjük. A kapott csapadékot izoláljuk, jég hideg vízzel és dietil-éterrel mossuk, szárítjuk, 760 mg 2-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoesavat kapunk színtelen por formájában. Olvadáspont: 181–183 °C. 0,75 ekvivalens vizet tartalmaz.

Elemanalízis a $C_{13}H_{11}N_3O_2 \cdot 0,75 H_2O$ képletre számítva:

55 Számított: C% = 63,0, H% = 4,7, N% = 15,7;
Talált: C% = 63,4, H% = 4,8, N% = 15,8.

8. Referencia példa

5-(2-Metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-tiofén-2-karbonsav

60 a) 7,3 g, 47 mmól 2-ciano-5-nitro-tiofén [Berich-

te, 1943, 76B, 419] 150 ml etanollal készített oldatát 1,4 bar nyomáson hidrogénezzük 30% palládium csontszén katalizátor jelenlétében, 4,5 óra hosszat szobahőmérsékleten. Ezután 2-amino-5-ciano-tifén etanolos oldatát kapjuk, melyet közvetlenül felhasználunk.

b) 5,8 g, 47 mmól fenti termék etanolos oldatát 8,89 g, 56 mmól 4-klór-3-nitro-piridinnel keverjük sötétben 18 óra hosszat nitrogén áramban. Hozzáadunk 100 ml diklór-metánt és 13 ml, 94 mmól trietilamint, majd 50 g szilícium-dioxidot, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot a kromatográfiás oszlopra visszük, kezdetben diklór-metánnal, majd diklór-metán + 10% etil-acetát elegyével eluáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepároljuk, a sötétpiros szilárd anyagot 100 ml etanolban szuszpendáljuk, és az elegyet visszafolyatásig melegítjük 30 percig. Hűtés után a szilárd anyagot leszűrjük, vákuumban szárítjuk, és 6,1 g 52% 4-(5-ciano-tien-2-il)-amino-3-nitro-piridint kapunk.

Elemanalízis a $C_{10}H_6N_4O_2S$ képletre számítva:

Számított: C% = 48,77, H% = 2,46, N% = 22,75;
Talált: C% = 48,77, H% = 2,42, N% = 23,37.

c) A fenti terméket 1,4 bar nyomáson hidrogénezzük 4 óra hosszat szobahőmérsékleten 30%-os palládium csontszén katalizátoron. Szűrés után, és az oldószert lepárlása után 3-amino-4-(5-cianotien-2-il)-amino-piridint kapunk 5,35 g mennyiségben 100%-os termeléssel, melyet a ciklizálási lépésben rögtön felhasználunk, majd a 2c referencia példa szerinti módon eljárva 2,25 g, 46% 2-ciano-5-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-tiofént kapunk.

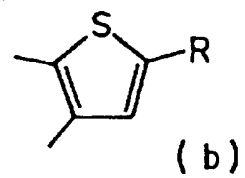
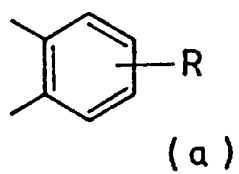
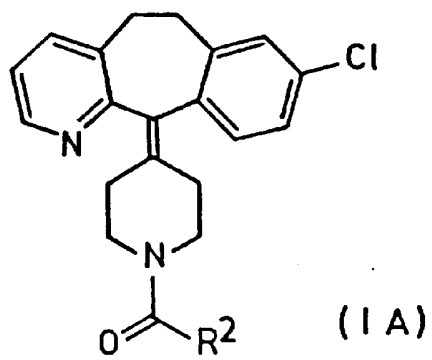
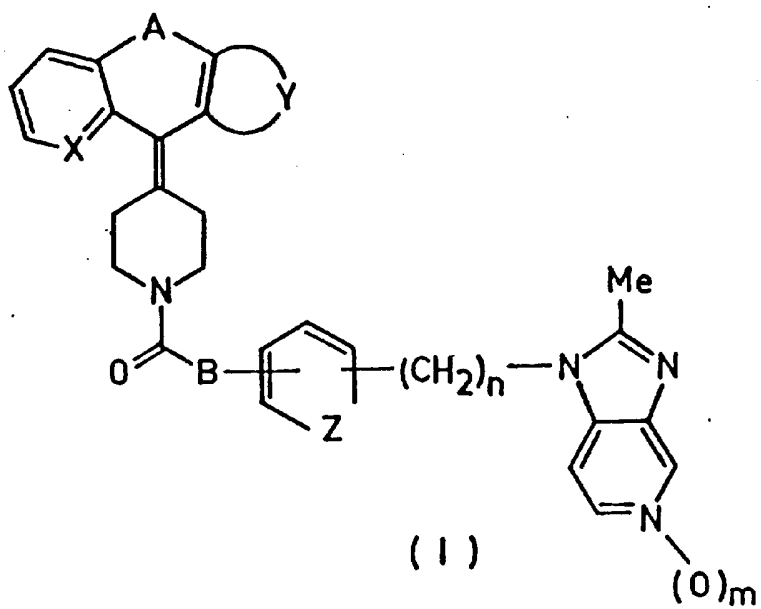
1H -NMR (CDCl₃): δ = 9,10 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 4 Hz), 7,26 (1H, d, J = 6 Hz), 7,20 (1H, d, J = 4 Hz), 2,62 (3H, s).

d) 2,7 g, 11 mmól 2-ciano-5-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-tiofén és 1,76 g, 44 mmól nátrium-hidroxid 23 ml etanollal és 5 ml vízzel készített oldatát visszafolyatódó hűtő alatt 2 óra hosszat keverjük. A pH-t 2 n sósavval 6-ra állítjuk, az elegyet 500 ml vízzel hígítjuk. Az oldatot két egyforma részre osztjuk, és mindegyik részt 350 g XAD-2 ioncserélő gyantával töltött oszlopon engedjük keresztül, és először vízzel, majd metanol és víz 1:1 arányú elegyével eluáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, az oldószert vákuumban bepároljuk. A maradékot forró izopropil-alkoholban felvesszük, leszűrjük, és az oldószert vákuumban bepároljuk. Toluollal azeotróp desztilláljuk, és 1,8 g, 63% cím szerinti terméket kapunk.

1H -NMR (DMSO-d₆): δ = 8,91 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,79 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 6 Hz), 7,40 (1H, d, J = 6 Hz), 2,55 (3H, s).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati-lag elfogadható sója – ahol
- 5 X jelentése CH vagy N,
Z jelentése CH=CH vagy S;
A jelentése CH₂CH₂, CH=CH, CH(OH)CH₂ vagy COCH₂ csoport,
- 10 B közvetlen kötés, vagy –CH₂–, –CH(CH₃)– vagy –C(CH₃)₂–, vagy ha Z jelentése CH=CH, B a kapcsolódó benzolgyűrűhöz fuzionált ciklopentán gyűrűt is képezhet;
- 15 Y jelentése (a) vagy (b) képletű fuzionált gyűrű, ahol R hidrogénatom vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
n értéke 0, 1 vagy 2,
és
m értéke 0 vagy 1.
- 20 2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol X jelentése N, Z jelentése CH=CH és Y jelentése (a) képletű fuzionált benzolgyűrűt képez.
3. A 2. igénypont szerinti vegyület, ahol B vegyértékvonal vagy CH₂.
4. A 3. igénypont szerinti vegyület, ahol n értéke 0
- 25 és m értéke 0.
5. A 4. igénypont szerinti vegyület, ahol R jelentése klóratom, B jelentése vegyértékvonal és A jelentése CH₂CH₂.
6. 4-(8-klór-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]pirid-11-ilidén)-1-[4-(2-metil-imidazo[4,5-c]pirid-1-il)-benzoil]-piperidin.
- 30 7. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű piperidin-származékot (III) általános képletű savval vagy aktivált származékával reagáltatunk, ahol X, Y, Z, A, B és n jelentése a fenti, és adott esetben a vegyületeket oxidáljuk olyan vegyületek előállítására, ahol m értéke 1.
- 35 8. Gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve*, hogy egy 1–6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati-lag elfogadható sóját tartalmazza gyógyászati-lag elfogadható hígítóval vagy hordozóval.
- 40 9. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati-lag elfogadható sója gyógyászati alkalmazása embernél, különösen gyulladási állapotok kezelésére, beleértve az allergiás náthát, melléküreg gyulladást, asztmát, atopikus dermatitist és csalánkiütést.
- 45 10. (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati-lag elfogadható só, ahol a szubsztituensek jelentése az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti, alkalmazása humán allergiás gyulladási állapotok kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.
- 50



1. reakcióvázlat

