

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1012

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20.03.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.03.1999 22.10.1999
26.11.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/126494 1999/99203478
1999/449974**

(33) Země priority: **US EP US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.11.2000**
(Věstník č. 11/2000)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/04

A 61 K 31/435

A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:
SYNTHON B. V., Nijmegen, NL;

(72) Původce:
Ettena Gerrit Jan Bouke, Denekamp, NL;
Lemmens Jacobus Maria, Mook, NL;
Peters Theodorus Hendricus Antonius, Arnhem, NL;
Pícha František, Brno, CZ;

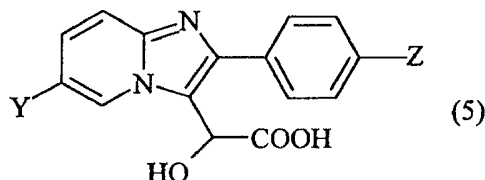
(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Imidazopyridinové deriváty a způsob jejich
přípravy**

(57) Anotace:

Způsob výroby nových imidazopyridinových sloučenin obecného vzorce 5, kde Y a Z každý nezávisle reprezentuje nižší alkylovou skupinu, které lze využít v přípravcích na léčení poruch spánku a pro zajištění hypnotického, anxiolytického nebo antikonvulzivního účinku u pacientů.



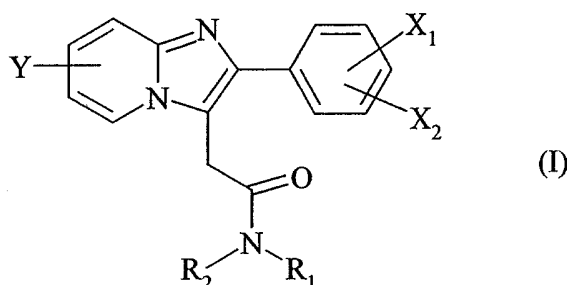
Imidazopyridinové deriváty a způsob jejich výroby

Oblast techniky

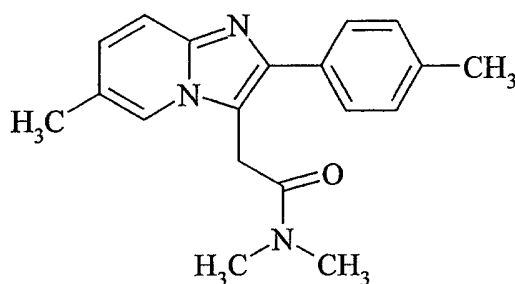
Vynález se týká způsobu výroby různých imidazopyridinových derivátů, některých intermediátů užitečných při jejich výrobě a vysoce čistých látek vzniklých uvedenou výrobou.

Dosavadní stav techniky

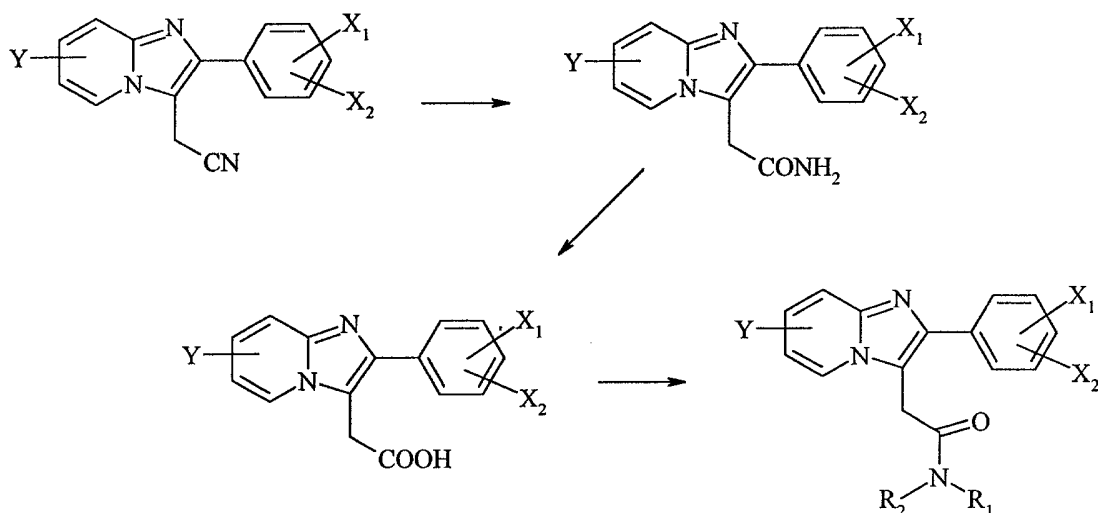
Imidazopyridiny obecného vzorce I jsou popsány v U. S. patentu 4,382,938 jako užitečná farmaceutická činidla.



Y je vodík, halogen nebo C₁-C₄ alkyl a X₁ a X₂ jsou nezávisle vodík, halogen, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₆ alkyl, CF₃, CH₃, CH₂S, CH₃SO₂ nebo NO₂. R₁ a R₂ jsou nezávisle vodík, C₁-C₆ alkyl, který může být substituován s mimo jiné halogenem, hydroxy a pod., nebo mohou společně tvořit heterocyklický kruh. Sloučeniny obecného vzorce I zahrnují komerční produkt zolpidem, který se prodává ve formě hemitartrátu pod obchodními názvy Stilnox, Stilnoct a Ambien. Zolpidem má následující strukturu.



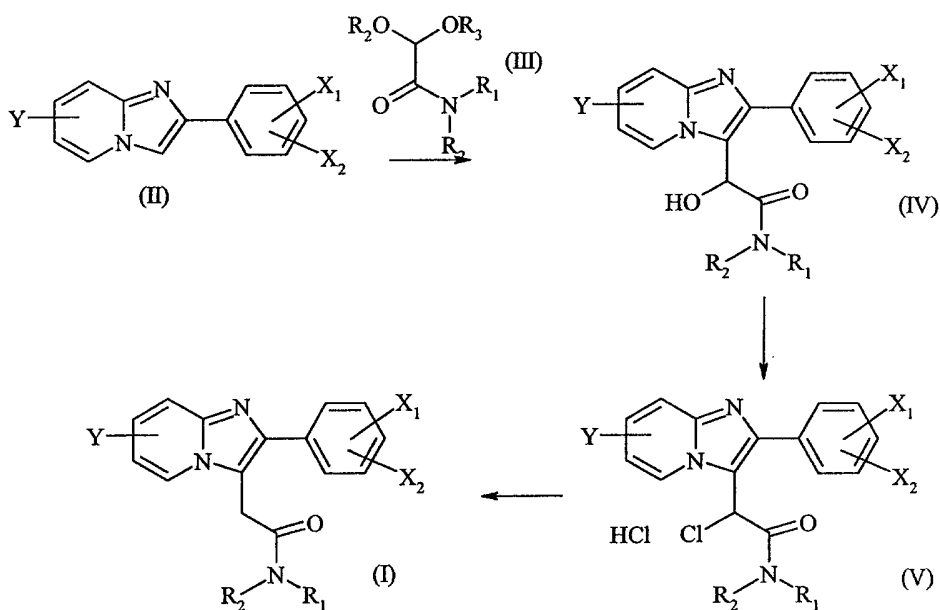
Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, popsáný ve výše uvedeném patentu, může být znázorněn následovně:



Nitrilová sloučenina se převede na primární amid konvenčními způsoby a poté je amid saponifikován za vzniku kyseliny. Tato sloučenina může být přeměněna na konečný terciální amid pomocí známých technik, zahrnujících reakci s aminem obecného vzorce NHR_1R_2 v přítomnosti karbonyldiimidazolu nebo připravením chloridu kyseliny a poté reakcí chloridu s aminem obecného vzorce NHR_1R_2 .

Tento proces vykazuje některé nedostatky, obzvláště z komerčního hlediska. Například, výchozí nitril musí být formován z odpovídající imidazopyridinové sloučeniny (nesubstituovaná v poloze 3), což napomáhá dalším syntetickým krokům. Kromě toho se vyžaduje použití toxických reaktantů, jako je kyanid draselný. Proto by bylo žádoucí kratší reakční schéma, které by obcházelo použití vysoce toxických reaktantů.

V U. S. patentu 4,794,185 je popsáno následující upravené schéma přípravy:



Má se za to, že výše popsáný způsob odpovídá komerčnímu procesu, který je v současné době používán při výrobě zolpidemu. Proces je popsán v patentu jako způsob poskytující vysoký výtěžek s „vynikající čistotou po zpracování“. Zatímco počet kroků byl oproti původnímu postupu snížen a bylo odstraněno používání kyanidu draselného, tento způsob používá speciální reaktanty, obzvláště sloučeniny obecného vzorce III. Kromě toho, náhrada hydroxylové skupiny za chlorid za vzniku sloučeniny obecného vzorce V a jeho následné odstranění znamená, že chlorid je potenciálně přítomen jako nečistota v konečném produktu, což může způsobovat potíže. Kromě toho, chlorační činidlo jako je thionylchlorid je vysoce nebezpečnou sloučeninou, což činí tento syntetický postup potenciálně nebezpečným pro pracovníky a pro životní prostředí. Bylo by tedy vhodné zajistit způsob výroby, který by mohl použít levné a bezpečné reaktanty, které by poskytly volnou bázi finální sloučeniny s velmi vysokou čistotou.

Další způsoby přípravy různých imidazopyridinových derivátů jsou popsány ve Schmitt et al., Aust. J. Chem., 1997, 50, 719-725. Mezi těmito reakcemi je i reakce určitých 2-fenylimidazo[1,2-a]pyridinů s čerstvě destilovaným ethylglyoxylátem za vzniku 2-hydroxy-2-(2'-fenylimidazo[1,2-a]pyridin-3'-yl)acetátu. Tato sloučenina se redukuje přidáním fosfortetrajodidu v dichlormethanu za vzniku 2-(2'-fenylimidazo[1,2-a]pyridin-3'-yl)acetátu. Pokud jde o takovouto proceduru, Schmitt et al. popisuje, že „tento způsob přípravy 2-hydroxyacetátu a jeho konverze na acetáty může zajistit odpovídající užitečnou syntézu pro intermediáty na přípravu alpidemu a zolpidemu“.

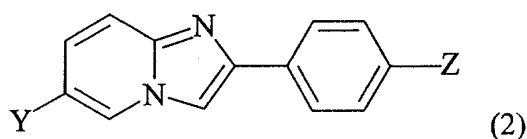
Jak přesně alpidemové a zolpidemové intermediáty mohou být připraveny a jak mohou být použity (zamýšlené schéma přípravy) není vysvětleno. Skutečně není možné přímo převést esterové sloučeniny podle Schmitt et al. na požadovaný amid s využitím konvenčních amidačních technik. Kromě toho, použití ethylglyoxylátu není vhodné pro komerční měřítko. Tento produkt se komerčně prodává pouze jako 50% toluenový roztok. V tomto roztoku část ethylglyoxylátu existuje v částečně polymerizované formě a je tedy nereaktivní. Depolymerizace může být provedena zahřátím. To vysvětluje, zdá se, potřebu použití čerstvě predestilovaného ethylglyoxylátu jak je popsáno v Schmitt et al. Kromě nepraktického použití ethylglyoxylátu, jediné popsané redukční činidlo - fosfor tetrajodid- je drahé, obtížně dostupné a produkuje odpady s obsahem jodu a fosforu.

Kromě toho Schmitt et al. popisuje izolaci intermediátu sloupcovou chromatografií. Tyto reaktanty a postupy nejsou jednoduché pro zvýšení rozsahu měřítka pro průmyslovou výrobu.

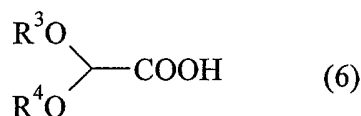
Bylo by tedy záhodno mít proces, který může použít levné a/nebo snadno dostupné reaktanty. Bylo by také vhodné mít proces, u kterého by bylo možné jednoduše zvětšit měřítko a který by nevyžadoval speciální čistící techniky a přitom produkoval vysoce čistý produkt.

Podstata vynálezu

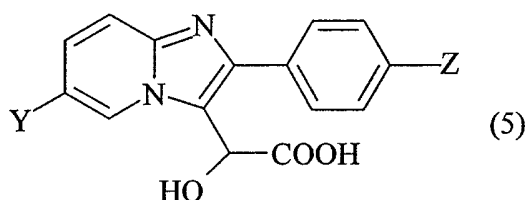
Ve svém prvním aspektu se tento vynález vztahuje ke způsobu výroby, zahrnujícím reakci sloučeniny obecného vzorce 2:



kde Y a Z každý nezávisle reprezentují nižší alkylovou skupinu, s glyoxylovou kyselinou nebo se sloučeninou obecného vzorce 6:

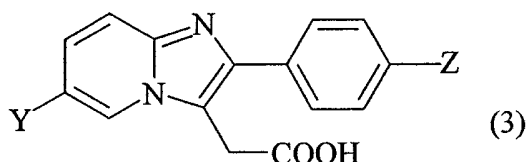


kde R³ a R⁴ každý nezávisle reprezentují vodík nebo nižší alkyl; za vzniku sloučeniny obecného vzorce 5.



S výhodou Z je methyl, Y je methyl, R³ a R⁴ jsou vybrány ze skupiny v podstatě obsahující vodík, nižší alkylové skupiny a ethylové skupiny.

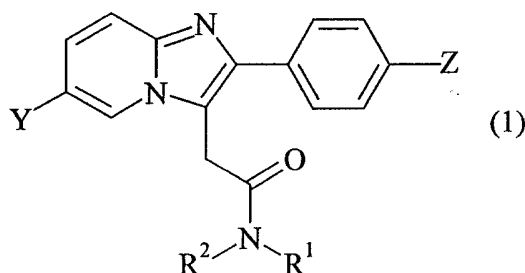
Alfa hydroxylová skupina sloučeniny obecného vzorce 5 může být odstraněna pomocí hydrogenolyzního činidla v přítomnosti hydrogenolyzního katalyzátoru, čímž vznikne sloučenina obecného vzorce 3.



Hydrogenolyzní činidlo je s výhodou vybráno ze skupiny obsahující kyselinu mravenčí, kyselinu fosforečnou, kyselinu fosforitou, alkalické soli zmíněných kyselin a vodíkový plyn.

Hydrogenolyzní katalyzátor je s výhodou vybrán ze skupiny obsahující paladium, platinu a rhodium, zatímco nejvýhodněji je činidlem kyselina mravenčí a katalyzátorem je paladium na uhlíku. V tomto případě může být kyselina mravenčí použita také jako rozpouštědlo při reakci.

Sloučeniny obecného vzorce 3 mohou být převedeny na sloučeniny obecného vzorce 1 s využitím amidačního činidla,

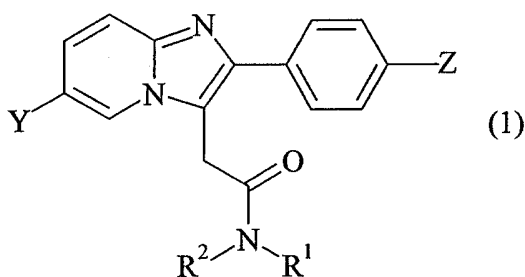


kde R^1 a R^2 každý nezávisle reprezentují vodík nebo nižší alkylovou skupinu.

Amidačním činidlem je s výhodou amin, mající obecný vzorec NHR^1R^2 , kde zmíněná přeměna může být provedena v přítomnosti karbonyldiimidazolu. R^1 a R^2 , Y a Z jsou s výhodou methylové skupiny.

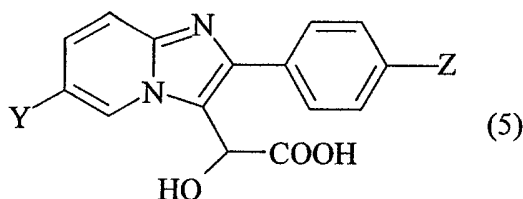
Způsob výroby podle tohoto vynálezu může produkovat sloučeniny obecného vzorce 1 ve velmi vysoké čistotě, dokonce vyšší než 99,5 %, s použitím běžných činidel a s možností zvýšení jeho měřítka. Sloučeniny obecného vzorce 5 stejně jako vysoká čistota sloučenin obecného vzorce 1 jsou dalšími aspekty tohoto vynálezu.

Dalším aspekt tohoto vynálezu se vztahuje k prostředkům obsahujícím nezbytně sloučeninu obecného vzorce 1:



kde Y a Z každý nezávisle reprezentují nižší alkylovou skupinu, R^1 a R^2 každý nezávisle reprezentují vodík nebo nižší alkylovou skupinu a které neobsahují celkem více než 1% nečistot a ne více než 0,1% halidového iontu nebo halidové sloučeniny.

Další aspekt tohoto vynálezu se vztahuje ke sloučenině obecného vzorce 5:



kde Y a Z každý nezávisle reprezentují nižší alkylovou skupinu.

Další aspekt tohoto vynálezu se vztahuje k výše uvedeným sloučeninám obecného vzorce 1 a k výše uvedeným přípravkům obsahujícím sloučeniny obecného vzorce 1 pro použití jako medikamenty a jejich použití pro přípravu medikamentů pro léčení poruch spánku a/nebo pro pacienty u nichž je třeba vyvolat hypnotické, anxiolytické nebo antikonvulsivní účinky. Mělo by být chápáno, že v rámci tohoto použití sloučeniny obecného vzorce 1 podle tohoto vynálezu mohou být použity buď jako takové nebo ve formě jejich farmaceuticky akceptovatelných solí stejně jako ve formě hydrátů a solvátů.

Detailní popis vynálezu

Výchozí sloučeniny obecného vzorce 2 jsou komerčně dostupné a/nebo snadno připravitelné způsoby známými v daném oboru. Y a Z každý nezávisle reprezentují nižší alkylovou skupinu. V tomto vynálezu termín „nižší alkylová skupina“ označuje rovný řetězec, rozvětvený řetězec nebo cykloalkylovou skupinu mající 1 až 6 atomů uhlíku (pro rovné řetězce) a 3 až 6 uhlíkových atomů pro rozvětvené nebo cykloalkylové skupiny. Typicky Y a Z reprezentují methyl, ethyl, propyl (n- nebo iso-propyl) nebo butyl (n-, iso- nebo terc.butyl) a s výhodou jsou oba methyl.

Glyoxylová kyselina (CHO-COOH) a sloučeniny obecného vzorce 6 jsou také komerčně dostupné nebo snadno připravitelné známými způsoby. Sloučeniny obecného vzorce 6 jsou deriváty glyoxylové kyseliny. Glyoxylová kyselina samotná je nestálou sloučeninou a ve vodném roztoku snadno vytváří geminální diolovou sloučeninu (2,2'-dihydroxyoctová kyselina také známá jako monohydrát glyoxylové kyseliny- vzorec 6, kde $R^3 = R^4 = H$). Tato monohydrátová forma je stabilní jak v tuhém krystalu tak i ve vodném roztoku. Podobně, glyoxylová kyselina snadno reaguje s alkanolem za vzniku odpovídajícího acetalu (vzorec 6, kde nejméně jedna ze skupin R^3 a R^4 není H), R^3 a R^4 každý nezávisle reprezentují vodík nebo nižší alkylovou skupinu. Typicky, R^3 a R^4 jsou oba vodík, methyl nebo ethyl, ačkoliv nejsou omezeny jen na toto.

Má se za to, že při „reakci“ jsou sloučeniny obecného vzorce 6 převedeny na glyoxylovou kyselinu jako intermediát, která poté reaguje se sloučeninou obecného vzorce 2. V určitém smyslu je reakce tedy reakcí mezi glyoxylovou kyselinou a sloučeninou obecného vzorce 2.

Sloučeniny obecného vzorce 6 slouží jako dobrá prekurzorová sloučeniny pro zajištění aktivní ale nestálé kyseliny glyoxylové v reakční směsi. Je ovšem možné přidat samotnou kyselinu glyoxylovou jako reaktant za vzniku sloučenin obecného vzorce 5. Fráze „reakcí sloučeniny obecného vzorce 2 s glyoxylovou kyselinou nebo se sloučeninou obecného vzorce 6“, tedy znamená, že jsou zahrnuty všechny reakce včetně reakce glyoxylové kyseliny a imidazolů obecného vzorce 2, kde glyoxylová kyselina je přímo uvedena do reakce nepřímě jako prekurzor, jako např. sloučeniny obecného vzorce 6. V jednom provedení tohoto vynálezu je glyoxylová kyselina zajištěna přidáním sloučeniny nebo sloučenin obecného vzorce 6.

Kondenzační reakce sloučeniny obecného vzorce 2 a glyoxylové kyseliny nebo sloučeniny obecného vzorce 6 probíhá hladce pouhým zahřátím směsi obou reaktantů ve vhodném inertním rozpouštědle, případně s odstraňováním vzniklé vody např. pomocí destilace. Vhodná rozpouštědla zahrnují nepolární organická rozpouštědla jako uhlovodíky nebo chlorované uhlovodíky mající teplotu varu od 80 °C do 150 °C. Preferovaná rozpouštědla jsou taková, která tvoří azeotropickou směs s vodou. Glyoxylová kyselina nebo sloučeniny obecného vzorce 6 mohou být použity buď jako tuhý monohydrát nebo ve vodném roztoku a jsou obecně z ekonomického hlediska kombinovány v molárním poměru nejméně 1:1 ovšem ne více než 10:1 vzhledem k množství 2-fenylimidazo[1,2-a]pyridinu obecného vzorce 2. Adice se provádí výlučně v poloze 3, čímž vznikají sloučeniny obecného vzorce 5.

Vzniklé hydroxykyseliny obecného vzorce 5 jsou obecně tuhé látky a mohou být izolovány podle potřeby technikami dobře známými v oboru, např. filtrací od rozpouštědla, při které zbude nerozpustná látka, nebo extrakcí a odpařením extrakčního činidla. Ovšem v jednom provedení tohoto vynálezu se takováto izolace nevyskytuje a reakční směs se namísto toho používá přímo do dalšího reakčního kroku. Aby to bylo možné provést, rozpouštědlo by mělo být vhodné médium jak pro adiční reakci tak i pro následnou reakci odstranění hydroxylové skupiny. Preferovaným příkladem tohoto rozpouštědla je kyselina mravenčí.

Substituenty Y a Z mají stejný význam a stejné preference jako je uvedeno výše u obecného vzorce 2. Konkrétně, sloučenina obecného vzorce 5, kde Y a Z jsou oba methyl (6-methyl-2-(p-methylfenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-(2'-hydroxy)octová) je preferovaný intermediát.

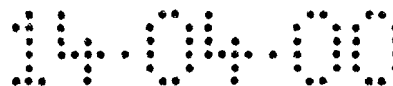
Alfa hydroxylová skupina sloučeniny obecného vzorce 5 je následně odstraňována a nahrazena vodíkem za vzniku kyselinové sloučeniny obecného vzorce 3. Přestože je známo mnoho způsobů odstranění a podmínek provedení této reakce, které jsou vhodné pro použití

podle tohoto vynálezu, měl by se dát pozor na to, aby nedošlo k ataku karbonylu nebo hydroxylové skupiny karboxylové kyseliny. K odstranění je určena pouze alfa hydroxylová skupina, která je selektivně odstraněna. Preferovaná technika dnes zahrnuje hydrogenolýzu, čímž je hydroxylová skupina nahražována vodíkem tak, že se použije zdroj vodíku v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru. Zdroj vodíku zahrnuje mravenčí kyselinu, kyselinu fosforitou, kyselinu fosforečnou, alkalické soli těchto kyselin a vodíkový plyn, ovšem nejsou omezeny pouze na jmenované. Hydrogenolyzní katalyzátory zahrnují paladium, platinu a rhodium, případně adsorbované na uhlíku. Z hlediska dosažení vysoké specifity u hydrogenolýzy alfa-hydroxylové skupiny je preferovaná kombinace kyselina mravenčí a paladium nebo rhodium jako katalyzátor, adsorbovaný na uhlíku. V tomto případě je množství kyseliny mravenčí s výhodou v nadbytku nebo velkém přebytku (např. dvacetinásobek oproti požadovanému množství). V jednom provedení se používá samotná kyselina mravenčí coby rozpouštědlo pro reakci nebo v kombinaci s dalším rozpouštědlem.

Reakce probíhá hladce při zvýšené teplotě, s výhodou za teploty varu. Po reakci je katalyzátor odstraněn, typicky pomocí filtrace, rozpouštědlo se odstraní odpařením a tuhý produkt se poté izoluje konvenčními prostředky jako je krystalizace z vody. Je-li to nezbytné, sloučeniny obecného vzorce 3 mohou být izolovány jako soli báze a kyseliny namísto izolace ve formě volné báze.

Hydrogenolyzní techniky podle tohoto vynálezu jsou výhodné v tom, že se vyhneme zavádění halidů a halogenovaných sloučenin do reakční směsi, stejně jako s tím spojené případné nečistoty nebo produkty vedlejších reakcí. Například, zdá se, že použití fosfor tetrajodidu s alfa hydroxyestery, jak je popsáno ve Schmitt et al., probíhá za vzniku esterového produktu v čistotách kolem 90 %. Kolem 6 % jsou vedlejší produkty a 3 % je nezreagovaný výchozí materiál. Bylo překvapivě zjištěno, že hydrogenolyzní techniky podle tohoto vynálezu poskytují vynikající selektivní odstranění alfa-hydroxylové skupiny a vznikají sloučeniny obecného vzorce 3 ve vysoké čistotě. Například, kyselinová sloučenina obecného vzorce 3, pokud je izolována, má typicky čistotu alespoň 95 %, s výhodou alespoň 97 % a ještě výhodněji alespoň 98 %, aniž by bylo potřeba provádět speciální čistící kroky. Tato vysoká čistota je výhodná pro výrobu v komerčním měřítku.

Z kyselinové sloučeniny obecného vzorce 3 může být sloučenina obecného vzorce 1 snadno připravena metodami amidace, které jsou dobře známy v oboru. Například, kyselina 3 může být nechána reagovat s amidačním činidlem buď přímo nebo po aktivaci intermediátu na



acylchlorid, anhydrid, aktivovaný ester nebo aktivovaný amid. Amidační činidlo zahrnuje amin obecného vzorce NHR^1R^2 a amoniak. Typicky se amin používá jako amidační činidlo v přítomnosti karbonyldiimidazolu. Procesní parametry pro tyto reakce jsou velmi dobře známy v oboru (viz. výše diskutovaný U. S. Patent 4,382,938). Další technika používá amin jako amidační činidlo v přítomnosti oxalylchloridu/dimethylformamidu. Preferované amidační činidlo je dimethylamin.

Vyrobené sloučeniny obecného vzorce 1 jsou obecně tuhé látky a mohou být tedy izolovány konvenčními způsoby včetně filtrace a vysrážení po přidání vhodného ředidla. S výhodou se přebytek aminu, je-li použit, odstraňuje z reakční směsi před pokusem o izolaci sloučeniny obecného vzorce 1. Sloučenina obecného vzorce 1, jsou-li izolovány nebo odstraněny konvenčním způsobem, jsou obecně nejméně 98 % čistoty a jsou obvykle čistší než 99 %, bez potřeby provádění následného čištění nebo použití speciálních čistících/izolačních technik jako je HPLC. Pro ujasnění, ačkoliv filtrace a krystalizace jsou obě technické čistící techniky, „čištění“ nebo „speciální čistící“ krok, který obecně není vyžadován v souvislosti s tímto vynálezem, odkazuje na provedení čistící techniky po prvním odstranění nebo izolaci sloučeniny. Takovýto zdvojený krok není nutný za účelem docílení výše uvedeného stupně čistoty nejméně 99 % u sloučeniny obecného vzorce 1 a nejméně 95 % pro sloučeniny obecného vzorce 3. Vysoký stupeň čistoty sloučenin obecného vzorce 1 je obzvláště výhodný v tom, že se tím udržuje volná báze a nikoliv sůl. Kromě toho, toto vše se věrohodně zachovává i v průmyslovém měřítku.

Další výhodou preferovaného provedení tohoto vynálezu spočívá v tom, že volná báze má nízký obsah halogenu nebo halogenovaných sloučenin. Narozdíl od dosud známých procesů nevyžaduje tento vynález použití halogenu při redukci alfa-hydroxylové skupiny. Vzhledem k tomu není pravděpodobné, že by v reakčním médiu byly přítomny chloridové nebo jodidové ionty, které se tedy nemohou stát nečistotami v tuhé formě sloučenin obecného vzorce 1. V této souvislosti obsahují přípravky podle tohoto vynálezu s výhodou ne více než 1% celkové nečistoty a ne více než 0,1 % halogenového iontu nebo halogenových sloučenin. Procentuální obsah nečistot je vyjádřen v hmotnostních procentech.

Sloučeniny obecného vzorce 1 mohou být převedeny na odpovídající soli anorganických nebo organických kyselin, s výhodou farmaceuticky akceptovatelných kyselin, pomocí způsobů známých v daném oboru. Příklady vhodných adičních solí kyselin zahrnují hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, maleát, fumarát, tartarát, mesylát a tosylát. Kromě toho, sloučeniny obecného vzorce 1 mohou být izolovány jako hydráty nebo solváty.

Výše zmíněná vysoká čistota volné báze nejen poskytuje solnou formu vysoké čistoty, ovšem také usnadňuje vznik krystalů. Konkrétně bylo shledáno, že sloučeniny obecného vzorce 1 obtížně tvoří krystalické soli, někdy vznikají s nízkými výtěžky a nekystalickým stavu. Tento problém zřejmě spočívá v přítomnosti nečistot ve volné bázi. Vysocí čisté báze podle tohoto vynálezu dovolují přípravu krystalických solí ve vysokém výtěžku a obvykle bez potřeby dalšího čištění.

Ačkoliv každý krok syntézy poskytuje dobrou čistotu, je dovoleno provádět následný čistící krok libovolného intermediátu jako např. s aktivním uhlím, silikagelem, křemelinou a pod. Krystalizace z odpovídajícího rozpouštědla je další možností čištění. Ovšem normálně to není zapotřebí a v typickém případě se tento postup používá pouze pro důvody charakterizace.

Sloučeniny obecného vzorce 1 a jejich přípravky podle tohoto vynálezu jsou farmaceuticky aplikovatelné, s výhodou ve stejné terapeutické kategorii jako imidazopyridinové sloučeniny známé v oboru. Mohou tedy být použity pro léčení poruch spánku a v případech, kdy musí být pacientovi poskytnuty hypnotické, anxiolytické nebo antikonvulsivní účinky. Mohou být podávány orálně nebo parenterálně, ve farmaceuticky akceptovatelných formách, přičemž orální podávání ve formě tabletových přípravků je preferovaným způsobem.

Příklady provedení vynálezu

Vynález bude dále popsán pomocí následujících příkladů, které však nejsou vyčerpávající.

Příklad 1

2-(p-tolyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-(2'-hydroxy)octová kyselina (Sloučenina (5), Y = Z = methyl)

2-(p-tolyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridin (22 g) byl rozpuštěn ve 100 ml dichlorethanu, bylo přidáno 10 g monohydrátu glyoxylové kyseliny a směs byla zahřívána k refluxu 1,5 hod. Poté byla reakční směs ochlazená na laboratorní teplotu, tuhá látka byla odfiltrována a promyta 2 x 100 ml dichlormethanu. Produkt byl sušen ve vakuové sušárně při 40 °C.

Výtěžek: 28 g titulní sloučeniny, bod tání: 162-164 °C (rozklad), čistota 97,9 % (HPLC), NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS standard, 303 K, delta stupnice): 8,35 (bs, 1H, H-5), 7,72 (d, 2H,

fenyl-H), 7,55 (d, 1H, 8-H), 7,30 (d, 2H, fenyl-H), 7,19 (dd, 1H, 7-H), 5,67 (s, 1H, 1'-H), 2,37 (s, 3H, fenyl-CH₃), 2,31 (s, 3H, 6-CH₃).

Příklad 2

2-(p-tolyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-octová kyselina (Sloučenina (5), Y = Z = methyl)

50 g alfa hydroxykyseliny z příkladu 1 bylo rozpuštěno v 500 ml kyseliny mravenčí, bylo přidáno 5 g 10% paladia na uhlíku a směs byla 20 hod zahřívána k refluxu. Směs byla ochlazena na laboratorní teplotu, katalyzátor byl odstraněn filtrací a filtrát byl odpařen za sníženého tlaku. K odpařenému zbytku bylo za míchání přidáno 1000 ml vody, čímž byla získána sraženina. Tuhá látka byla odstraněna filtrací, promyta 2 x 300 ml studené vody a produkt byl sušen ve vakuové sušárně při max. 40 °C.

Výtěžek: 39 g titulní sloučeniny, bod tání: 142-145 °C (rozklad), čistota 99 % (HPLC), NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS standard, delta stupnice): 8,64 (bs, 1H, H-5), 7,98 (d, 1H, 8-H), 7,76 (d, 1H, 7-H), 7,61 + 7,42 (d+d, 4H, fenyl-H), 4,20 (s, 2H, CH₂), 2,45 (s+s, 6H, methyl-H).

Příklad 3

2-(p-tolyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-octová kyselina (Sloučenina (3), Y = Z = methyl)

2-(p-tolyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridin (15 g, 0,067 mol) byl rozpuštěn ve 100 ml kyseliny mravenčí a za míchání bylo přidáno 6,2 g monohydrátu kyseliny glyoxylové a vzniklá směs byla zahřívána k varu 1,5 hod. Pak byl přidán 5% Rh/C katalyzátor (0,75 g) a směs byla refluxována 9 hod zatímco bylo vydestilováno 50 ml směsi kyseliny mravenčí/vody. Reakční směs byla po ochlazení zfiltrována přes Hyflo (TM) a filtrát byl odpařen za sníženého tlaku při 40 °C. Pak bylo do reakční směsi za míchání přidáno 70 ml vody. Tuhá sraženina byla zfiltrována a promyta 2 x 15 ml studené vody a sušena ve vakuové sušárně při max. 50 °C.

Výtěžek titulní sloučeniny byl 15,5 g, čistota 99% (HPLC) (stejná identifikační data jako u vzorku 2).

Příklad 4

N,N-dimethyl-2-(p-tolyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-acetamid (Zolpidem, Sloučenina (1), R₁=R₂=Y = Z = methyl)

Produkt z příkladu 2 (10 g) byl suspendován v 500 ml tetrahydrofuranu a bylo přidáno 8,7 g karbonyldiimidazolu. Směs byla zahřívána 2 hod k refluxu a poté ochlazena na 35 °C. Pak bylo



přidáno 25 ml 2N roztoku dimethylaminu v tetrahydrofuranu a směs byla míchána při stejné teplotě 1 h, pak bylo přidáno 25 ml stejného roztoku dimethylaminu a směs byla míchána dalších 30 min. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku, zbytek po odpaření byl rozpuštěn v 500 ml etheru a byl ponechán stát přes noc. Vznikla bílá tuhá látka, do směsi byl přidán n-hexan (100 ml) a vzniklá sraženina byla odfiltrována a promyta 50 ml hexanu. Tuhá látka byla sušena ve vakuové sušárně při 40 °C.

Výtěžek titulní sloučeniny byl 7,0 g, bod tání 193 °C. Čistota 99,5 % (HPLC).

Příklad 5

N,N-dimethyl-2-(p-tolyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-acetamid (Zolpidem, Sloučenina (1), $R_1=R_2=Y=Z$ = methyl)

2-(p-tolyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-octová kyselina (5 g) byla suspendována v 50 ml suchého dichlormethanu a za laboratorní teploty bylo za míchání přidáno 2,5 g oxalylchloridu. Za míchání pak bylo pomalu přidáno 5 kapek dimethylformamidu (dochází k vývoji plynu) a po třech hodinách bylo znovu přidáno 1,1 g oxalylchloridu. Reakční směs byla míchána 1 hod a poté byl plynný dimethylamin pomalu probubláván přes reakční směs po dobu 1,5 hod. Po ukončení byla reakční směs promyta 2 x 10 ml vody, organické fáze byly sušeny nad síranem sodným a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Po přidání 25 ml ethylacetátu ke zbytku došlo k vyloučení sraženiny. Sraženina byla zfiltrována a promyta 2 x 5 ml ethylacetátu a sušena ve vakuové sušárně při 40 °C.

Výtěžek byl 4,3 g titulní sloučeniny, identita potvrzena pomocí NMR, čistota 99,1% (HPLC).

Druhý podíl produktu (0,3 g) může být získán filtrací po odpaření a zpracování zbytku se 2 ml ethylacetátu.

Příklad 6

Zolpidem hemiacetát

Zolpidem (1 g) byl rozpuštěn v 10 ml methanolu a pak byl přidán roztok 0,244 g kyseliny L-vinné v 5 ml methanolu. Po ochlazení vznikly bílé krystaly. Tuhá látka byla sebrána filtrací, promyta studeným methanolem a sušena.

Výše zmíněné U. S. patenty jsou zde zahrnuty jako reference.

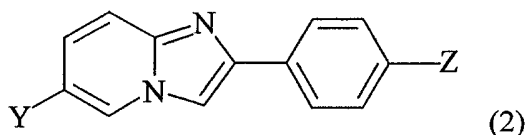
Na základě právě popsaných příkladů bude odborníkům v oboru snadno patrné, že mohou být snadno provedeny změny a modifikace v konkrétním praktickém provedení tohoto vynálezu, aniž bychom se vzdělili z rozsahu platnosti tohoto vynálezu, definovaném následujícími nároky.

Průmyslová využitelnost

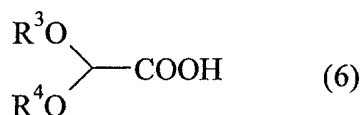
Nový způsob výroby imidazopyridinových derivátů, využitelný při syntéze léčiv jako jsou např. Zolpidem nebo Alpidem

PATENTOVÉ NÁROKY

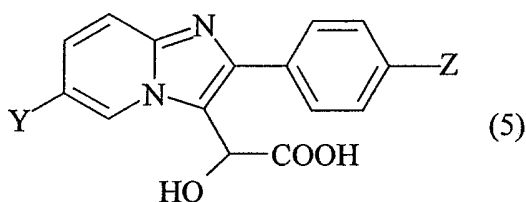
1. Způsob výroby, vyznačující se tím, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce 2



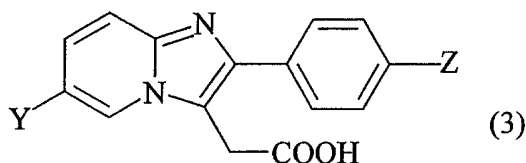
kde Y a Z každý nezávisle reprezentují nižší alkylovou skupinu;
s glyoxylovou kyselinou nebo se sloučeninou obecného vzorce 6



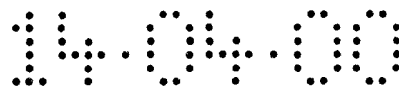
kde R³ a R⁴ každý nezávisle reprezentují vodík nebo nižší alkyl;
za vzniku sloučeniny obecného vzorce 5



2. Způsob výroby podle nároku 1, vyznačující se tím, že dále zahrnuje odstraňování alfa hydroxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce 5 s hydrogenolytickým činidlem v přítomnosti hydrogenolyzního katalyzátoru za vzniku sloučeniny obecného vzorce 3.



3. Způsob výroby podle nároků 1 a 2, vyznačující se tím, že Z je methyl, Y je methyl a R³ a R⁴ jsou vybrány ze skupiny obsahující vodík, nižší alkylové skupiny, s výhodou ethylové skupiny.



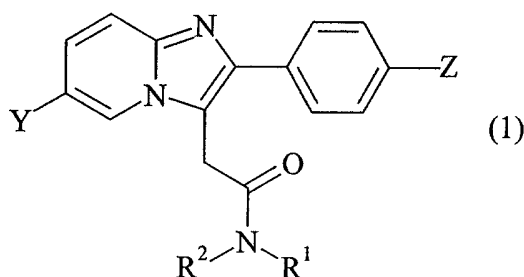
4. Způsob výroby podle nároků 2 a 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zmíněné hydrogenolyzní činidlo je vybráno ze skupiny obsahující kyselinu mravenčí, kyselinu fosforečnou, kyselinu fosforitou, alkalické soli zmíněných kyselin a vodíkový plyn.

5. Způsob výroby podle nároků 2 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zmíněné hydrogenolyzní katalyzátor je vybrán ze skupiny obsahující paladium, platinu a rhodium.

6. Způsob výroby podle nároků 2 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zmíněné hydrogenolyzní činidlo je kyselina mravenčí a zmíněný hydrogenolyzní katalyzátor je paladium na uhlíku.

7. Způsob výroby podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zmíněná kyselina mravenčí je také rozpouštědlem pro zmíněnou reakci.

8. Způsob výroby podle nároků 2 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále zahrnuje krok převedení zmíněné sloučeniny obecného vzorce 3 na sloučeninu obecného vzorce 1



kde R^1 a R^2 každý nezávisle reprezentují vodík nebo nižší alkylovou skupinu, reakcí s amidačním činidlem.

9. Způsob výroby podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zmíněné amidační činidlo je amin obecného vzorce NHR^1R^2 .

10. Způsob výroby podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zmíněné převedení se provádí v přítomnosti karbonyldiimidazolu.

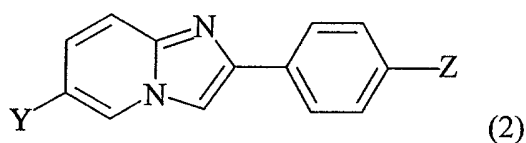
11. Způsob výroby podle nároků 8 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^1 , R^2 , Y a Z jsou každý methyl.

12. Způsob výroby podle nároků 8 až 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále zahrnuje získání zmíněné sloučeniny obecného vzorce 1 jako tuhé látky v čistotě ne menší než 98 %.

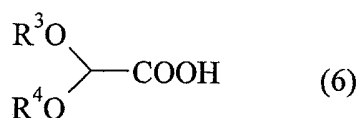
13. Způsob výroby podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zmíněná čistota je nejméně 99 %.

14. Způsob výroby, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje

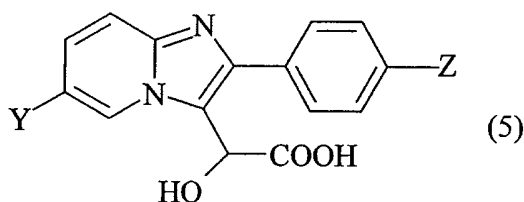
(a) reakci sloučeniny obecného vzorce 2



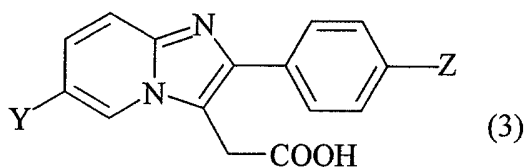
kde Y a Z každý nezávisle reprezentuje nižší alkylovou skupinu;
se sloučeninou obecného vzorce 6



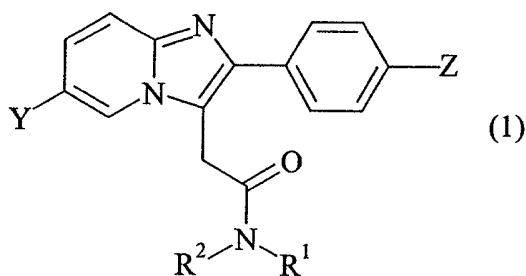
kde R³ a R⁴ každý nezávisle reprezentují vodík nebo nižší alkyl;
za vzniku sloučeniny obecného vzorce 5



b) odstranění alfa-hydroxylové skupiny zmíněné sloučeniny obecného vzorce 5 s nadbytkem kyseliny mravenčí v přítomnosti paladia nebo rhodia absorbovaného na uhlíku za vzniku sloučeniny obecného vzorce 3



a c) převedení zmíněné sloučeniny obecného vzorce 3 na sloučeninu obecného vzorce 1



kde R^1 a R^2 každý nezávisle reprezentují vodík nebo nižší alkylovou skupinu, reakcí s amidačním činidlem

15. Způsob výroby podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zmíněná sloučenina obecného vzorce 5 není izolována před provedením kroku b).

16. Způsob výroby podle nároků 14 a 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zmíněné kroky a) a b) se provádí v kyselině mravenčí jako v rozpouštědle.

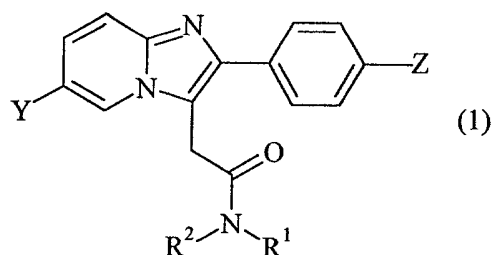
17. Způsob výroby podle nároků 14 až 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že Y, Z, R^1 a R^2 jsou každý methyl.

18. Způsob výroby podle nároků 14 až 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále zahrnuje (d) získávání zmíněné sloučeniny obecného vzorce 1 jako tuhé látky, jejíž čistota je nejméně 99 %.

19. Způsob výroby podle nároků 14 až 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále zahrnuje tvorbu farmaceuticky akceptovatelné adiční soli zmíněné sloučeniny obecného vzorce 1.

20. Sloučenina obecného vzorce 1, která se získává způsoby výroby podle nároků 1 až 13 nebo 14.

21. Přípravky, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahují sloučeninu obecného vzorce 1.

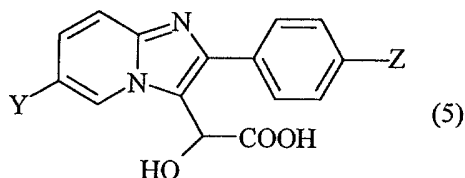


kde Y a Z každý nezávisle reprezentují nižší alkylovou skupinu; R^1 a R^2 každý nezávisle reprezentují vodík nebo nižší alkylovou skupinu a které neobsahují více než celkem 1% nečistot a ne více než 0,1% halidového iontu nebo halidové sloučeniny.

22. Prostředky podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že Y, Z, R^1 a R^2 každý reprezentuje methyl.

23. Prostředek podle nároků 21 nebo 22, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina obecného vzorce 1 je přítomna ve formě soli s farmaceuticky akceptovatelnou kyselinou, včetně jejího hydrátu nebo solvátu.

24. Sloučenina obecného vzorce 5



kde Y a Z každý nezávisle reprezentují nižší alkylovou skupinu.

25. Sloučenina podle nároku 23, kde Y a Z jsou oba methyl.

26. Sloučenina obecného vzorce 1 nebo 5 podle nároků 20 až 25 pro použití jako léčivo.

27. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároků 21 až 24 a/nebo její farmaceuticky akceptovatelné soli, jejich hydráty a solváty a případně farmaceuticky akceptovatelný nosič a/nebo ředidlo.

28. Použití sloučeniny obecného vzorce 1 nebo 5 a/nebo farmaceuticky akceptovatelných solí, jejich hydrátů a solvátů podle nároků 20 až 25 pro výrobu léčiva pro léčení poruch spánku a/nebo pro zajištění hypnotického, anxiolytického nebo antikonvulzivního účinku u pacientů.