

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

145087

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 85 06 20 /P.254099/

Pierwszeństwo _____ 84 06 20 dla zastrz.
2,3
Stany Zjednoczone
Ameryki

Int. Cl.⁴ C07D 471/04
A61K 31/44

Zgłoszenie ogłoszono: 86 09 09

Opis patentowy opublikowano: 89 03 31

Twórca wynalazku : _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea /Szwajcaria/

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH POCHODNYCH IMIDAZO[1,5-a]PIRYDINY

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazo[1,5-a]pirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę cyjanową, karboksylową, $/C_1-C_4/$ alkoksykarbonylową, karbamoilową lub $/C_1-C_4/$ alkilokarbamoilową, stereoizomerów lub mieszanin stereoizomerów, albo farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza jako inhibitory aromatazy i mogą być stosowane jako substancje czynne środków leczniczych.

Niektóre związki o wzorze 1 mają co najmniej jeden asymetryczny atom węgla i mogą występować jako enancjomery R lub S, albo mieszaniny enancjomerów, np. racematy. Wynalazek obejmuje wytwarzanie wszystkich takich postaci związków oraz mieszanin co najmniej dwóch izomerów, np. mieszanin diastereoizomerycznych lub enancjomerycznych, jakie są możliwe, gdy cząsteczka związku o wzorze 1 ma jeden lub większą liczbę ośrodków asymetrii. W związkach o wzorze 1, grupa $/C_1-C_4/$ alkoksykarbonylowa korzystnie stanowi grupę metoksykarbonylową lub etoksykarbonylową, a grupa $/C_1-C_4/$ alkilokarbamoilowa jest korzystnie grupa N-metylokarbamoilowa lub N-etylokarbamoilowa.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku tworzą sole addycyjne z kwasami i korzystnie wytwarza się takie sole ze znanymi, farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami mineralnymi lub organicznymi. Przykładami kwasów mineralnych są takie kwasy jak solny, siarkowy i fosforowy, a jako kwasy organiczne stosuje się alifatyczne lub aromatyczne kwasy karboksylowe lub sulfonowe, np. kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, fumarowy, hydroksymaleinowy, pirogronowy, fenylooctowy, benzoesowy, 4-aminobenzoesowy, antranilowy, 4-hydroksybenzoesowy, salicylowy, 4-aminosalicylowy, embonowy, glikonowy, nikotynowy, metanosulfonowy, sulfanilowy lub cykloheksylosulfaminowy. Można też wytwarzać sole z aminokwasami, takimi jak arginina i lizyna.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, mające grupy kwasowe, np. wolną grupę karboksylową lub sulfonową, tworzą sole z metalami lub sole amoniowe, takie jak sole z metalami alkalicznymi lub z metalami ziem alkalicznych, np. z sodem, potasem, magnezem albo wapniem, albo sole z amoniakiem lub z odpowiednimi aminami. Są to zwłaszcza sole z alifatycznymi, cykloalifatycznymi, cykloalifatycznoalifatycznymi albo aralifatycznymi, pierwszorzędowymi, drugorzędowymi lub trzeciorzędowymi, mono-, dwu- albo poliaminami, jak również z zasadami heterocyklicznymi. Przykładami takich amin są niższe alkiloaminy, takie jak dwu- lub trójetyloamina, niższe hydroksyalkiloaminy, takie jak 2-hydroksyetyloamina, dwu/2-hydroksyetylo/-amina lub trój/2-hydroksyetylo/-amina, zasadowe estry alifatyczne kwasów karboksylowych, np. ester 2-dwuetyloaminoetylowy kwasu 4-aminobenzoowego, niższe alkilenoaminy, np. 1-etylopiperydyna, cykloalkiloaminy, np. dwucykloheksyloamina, benzyloaminy, np. N,N'-dwubenzylaoetylenodwuamina, albo zasady typu pirydyny, np. pirydyna, kolidyna i chinolina.

W przypadku obecności kilku grup kwasowych lub zasadowych w cząsteczce związku, mogą być wytwarzane sole proste lub złożone. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, mające grupy kwasowe i grupy zasadowe, mogą też występować w postaci soli wewnętrznych, to jest jonów dwubiegunowych, albo część cząsteczki może być w postaci soli wewnętrznej, a druga część w postaci zwykłej soli. Korzystnie jest wytwarzać wspomniane wyżej sole farmakologicznie dopuszczalne, ale w celu wyosobniania i oczyszczania związków można też wytwarzać sole farmakologicznie niedopuszczalne np. pikryniany.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza hamują one aktywność aromatazy u ssaków, w tym także u ludzi. Na przykład, związki te hamują metaboliczną przemianę androgenów w estrogeny. Dzięki temu, związki o wzorze 1 są użyteczne np. przy zwalczaniu ginekomastii, to jest nadmiernego rozrostu sutków u osobnika płci męskiej, gdyż hamują aromatyzację steroidów u osobników płci męskiej, podatnych do tego procesu. Poza tym, związki te są użyteczne np. przy zwalczaniu schorzeń o podłożu estrogenowym, w tym również raka piersi, zwłaszcza u osobników płci żeńskiej po definitywnym ustaniu miesiączkowania, ponieważ hamują syntezę estrogeny. Takie działania wykazano w próbach *in vitro* oraz w próbach *in vivo* z ssakami rodzaju żeńskiego, takimi jak świnki morskie, myszy, szczury, koty, psy i małpy.

Próby hamowania aktywności aromatazy *in vitro* prowadzono metodą podaną w J.Biol.Chem. 249, 5364 /1974/. Wartość IC_{50} dla inhibitowania aromatazy można też otrzymać np. *in vitro*, badając kinetykę procesu hamowania przemiany 4- ^{14}C -androstendionu w 4- ^{14}C -estron w ludzkich mikrosomach łożyskowych. Wartości IC_{50} dla związków wytwarzanych sposobem według wynalazku wynoszą od około 10^{-6} do około 10^{-9} mola/litr.

Inhibitowanie aromatazy *in vivo* można wykazać np. przez zmniejszanie zawartości jajnikowego estrogeny u samic szczura, którym najpierw wstrzyknięto gonadotropinę z surowicy ciężarnej klaczy oraz po upływie 2 dni ludzką gonadotropinę łożyskową i po upływie jeszcze 1 dnia podano doustnie związek wytworzony sposobem według wynalazku i w 1 godzinę później androstendion. Najniższa, skuteczna dawka związku o wzorze 1 wynosiła od około 0,01 do około 10 mg/kg.

Działanie przeciwrakowe, zwłaszcza w przypadku raków o podłożu estrogenowym, można wykazać *in vivo* np. u samic szczura Sprague-Dawley, u których za pomocą DMBA wywołano raka gruczołu mlekowego. Próby takie ze związkami wytworzonymi sposobem według wynalazku wykazały cofanie się schorzenia i brak nowych objawów przy dziennej dawce doustnej tych związków wynoszącej około 1-20 mg/kg.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że aczkolwiek związki wytwarzane sposobem według wynalazku skutecznie inhibitują aromatazę *in vitro* i *in vivo*, to równocześnie nie mają, jak widać zdolności inhibitowania rozszczepiania cholesterolowego łańcucha bocznego *in vivo*, ponieważ, jak stwierdzono na podstawie oceny organu wewnętrznego wydzielania, nie powodują przerostu nadnercza.

Dzięki zdolności inhibitowania aromatazy, związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być stosowane jako środki lecznicze do zwalczania schorzeń hormonalnych, np. raków

o podłożu estrogenowym, zwłaszcza raka gruczołu mlecznego i takich nieprawidłowości jak np. ginekomastia, u zwierząt ciepłokrwistych, w tym także u ludzi. Związki te stanowią równocześnie produkty wyjściowe do wytwarzania innych, farmakologicznie cennych środków leczniczych.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i gdy R_1 oznacza grupę cyjanową, wówczas podstawnik o wzorze $-C_6H_4-R_1$ znajduje się w pozycji 6, 7 lub 8, wytwarza się przez cyklizację związków o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i gdy R_1 oznacza grupę cyjanową, wówczas podstawnik o wzorze $C_6H_4-R_1$ znajduje się w pozycji 3, 4 lub 5.

Związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę cyjanową i podstawnik o wzorze $C_6H_4-R_1$ znajduje się w pozycji 5, to jest związki o wzorze 1a, wytwarza się przez cyklizację związków o wzorze 2a. Związek o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w jego sól albo związek otrzymany w postaci soli przeprowadza się w wolny związek lub inną sól i/albo związek otrzymany w postaci mieszaniny lub racematów ewentualnie rozdziela się na poszczególne izomery lub racematy i/albo mieszaninę enancjomerów ewentualnie rozdziela się na pojedyncze izomery optyczne.

Cyklizację związków formyloaminowych o wzorze 2 lub 2a korzystnie prowadzi się w warunkach stosowanych przy cyklizacji 6-metylo-2-metyloaminopirydyny, prowadzącej do wytworzenia 5-metyloimidazo[1,5-a]pirydyny i opisanej w J.Org.Chemistry 40, 1210 /1975/. Tę cyklizację w środowisku kwaśnym można korzystnie prowadzić w obecności kwasu Lewisa, takiego jak kwas polifosforowy, tlenochlorek fosforu lub ester kwasu polifosforowego.

Cyklizację tę na ogół prowadzi się w organicznych rozpuszczalnikach, takich jak alkohole, np. metanol, etanol lub izopropanol, ketony, np. aceton, etery, np. dioksan lub tetrahydrofuran, nityle, np. acetonitryl, węglowodory, np. benzen lub toluen, chlorowane węglowodory, np. chlorek metylenu, chloroform lub czterochlorek węgla, estry np. octan etylu, a także amidy, np. dwumetyloformamid lub dwumetyloacetamid. Reakcję prowadzi się w temperaturze od pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej, a korzystnie od 60°C do temperatury wrzenia mieszaniny. Poza tym, cyklizację tę korzystnie prowadzi się w atmosferze obojętnego gazu, zwłaszcza azotu.

Związki o wzorach 2 i 2a są związkami znanymi, a te z nich, które są nowe, można wytwarzać znanymi metodami, np. ze związków o wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie. W celu wytworzenia związku o wzorze 2 lub 2a, odpowiedni związek o wzorze 3 poddaje się reakcji z kwasem mrówkowym lub z jego zdolną do reakcji pochodną, np. w bezwodniku kwasu mrówkowego.

Związki o wzorze 3 są na ogół związkami znanymi, a te z nich, które są nowe, wytwarza się znanymi metodami np. przez uwodornianie związku o wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie. Proces uwodorniania korzystnie prowadzi się w obecności katalizatora, np. platyny lub palladu na węglu drzewnym i w obecności mineralnego kwasu, np. kwasu solnego.

Związki o wzorze 4 wytwarza się ze związków o wzorze 5, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, przeprowadzając związki wyjściowe w N-tlenki, przez działanie środkiem utleniającym, np. kwasem nadtlenoctowym, a następnie traktując N-tlenek środkiem metylującym, np. siarczanem dwumetylu i wprowadzając w pozycję 6 grupę cyjanową, np. przez działanie cyjankiem potasowym.

Wytworzone zgodnie z wynalazkiem związki można na drodze znanych reakcji przeprowadzać w inne związki o wyżej opisanym wzorze 1. Jeżeli w którymkolwiek z wymienionych wyżej produktów pośrednich znajdują się grupy mogące zakłócać przebieg reakcji, np. grupy karboksylowe, hydroksylowe, aminowe, sulfonowe lub merkaptowe, to korzystnie jest zabezpieczać je na okres przejściowy za pomocą grup dających się łatwo usuwać. Dobór tych grup zależy od szeregu czynników, np. od charakteru grupy zabezpieczanej, od budowy i trwałości cząsteczki, w której występuje ta grupa i od warunków reakcji. Grupy zabezpieczające odpowiadające tym warunkom oraz sposoby ich wprowadzania i usuwania są znane np. z publikacji J.F. W.McOme, Protective Groups in Organic Chemistry. Plenum Press, London, Nowy

Jork 1973. Tak np. grupy karboksylowe i sulfonowe można zabezpieczać przez ich estryfikację, np. wytwarzając ewentualnie podstawione niższe estry alkilowe, np. metylowe, albo estry benzylowe, z których estrowe ugrupowanie można następnie łatwo usuwać w łagodnych warunkach, zwłaszcza alkalicznych. Grupy zabezpieczające grupy aminowe i hydroksylowe, które można łatwo usuwać w łagodnych warunkach, są np. grupami acylowymi, takimi jak niższe grupy alkanolilowe, ewentualnie podstawione chlorowcem, np. grupa formylowa lub trójchloroacetylowa, albo organiczna grupa silylowa, np. niższa grupa trójalkylsilylowa, taka jak trójmetylosilylowa.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można przeprowadzać w sole znanymi metodami, np. podanymi niżej w przykładach. Sole addycyjne tych związków z kwasami wytwarza się również znanymi metodami, np. działając na wolny związek kwasem lub odpowiednim środkiem anionowym. Sole te przeprowadza się w wolne związki w zwykły sposób, np. sól addycyjną z kwasem traktuje się odpowiednim środkiem zasadowym, takim jak alkohol, np. III-rzęd. butanolan potasowy. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, które zawierają grupy kwasowe, np. grupy karboksylowe, można przeprowadzać w sole znanymi metodami, działając zasadami, np. wodorotlenkiem lub alkoholem metalu alkalicznego, albo solą metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, np. wodorowęglanem sodowym, lub też amoniakiem albo aminą. Z takich soli wolne związki otrzymuje się przez działanie kwasem. Wolne związki wytwarzane sposobem według wynalazku oraz ich sole mają działanie bardzo zbliżone, toteż gdy jest mowa o tych związkach, to dotyczy to zarówno związków wolnych jak i ich soli.

W zależności od doboru produktów wyjściowych i sposobów postępowania, zgodnie z wynalazkiem wytwarza się nowe związki w postaci jednego izomeru lub mieszanin izomerów. Na przykład, w przypadku obecności chiralnych atomów węgla otrzymuje się izomery optyczne, takie jak antypody, albo mieszaniny optycznych izomerów, takie jak racematy, albo mieszaniny diastereoizomerów.

Otrzymane mieszaniny diastereoizomerów można rozdzielać na podstawie różnic fizykochemicznych właściwości składników, np. za pomocą chromatografii i/ albo frakcjonowanej krystalizacji. Otrzymane racematy można rozdzielać na antypody optyczne znanymi metodami, np. chromatograficznie, stosując optycznie czynną fazę stacjonarną, albo przez krystalizację z optycznie czynnego rozpuszczalnika, lub przy użyciu mikroorganizmów. Można też pośredni produkt lub produkt końcowy o charakterze kwasowym poddawać reakcji z optycznie czynną zasadą, wytwarzającą sole z racemicznym kwasem, po czym sole te rozdziela się, np. na podstawie ich różnej rozpuszczalności, na diastereoizomery, z których za pomocą odpowiednich środków można uwalniać antypody. Zasadowe produkty racemiczne można podobnie rozdzielać na antypody, np. rozdzielając ich diastereoizomeryczne sole za pomocą frakcjonowanej krystalizacji d- i l-winianów.

Wspomniane wyżej reakcje w procesie według wynalazku prowadzi się znanymi metodami, ewentualnie w obecności rozcieńczalników, korzystnie rozpuszczalników obojętnych względem składników reakcji, a także w obecności katalizatorów i/ albo w obojętnej atmosferze, w temperaturze obniżonej, pokojowej lub podwyższonej, np. w temperaturze od -20°C do 200°C , korzystnie w temperaturze wrzenia użytego rozpuszczalnika, pod ciśnieniem atmosferycznym lub wyższym. Korzystne rozpuszczalniki, warunki reakcji i katalizatory podano niżej w przykładach.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, w tym też ich sole, mogą występować w postaci wodnianów lub zawierać inne rozpuszczalniki, stosowane do krystalizacji.

W zakres wynalazku wchodzi również warianty opisanych procesów, zgodnie z którym produkt pośredni, otrzymany w pewnym stadium procesu, stosuje się jako produkt wyjściowy i prowadzi pozostałe etapy, albo proces przerywa się na pewnym etapie, albo produkty wyjściowe wytwarza się w warunkach reakcji lub stosuje składniki reakcji w postaci ich soli albo optycznie czystych antypodów. Korzystnie stosuje się takie produkty wyjściowe, które prowadzą do otrzymania produktów o szczególnie cennych właściwościach.

Jak wspomniano wyżej, związki wytwarzane sposobem według wynalazku stanowią czynne substancje środków leczniczych, które można podawać dojelitowo lub pozajelitowo. Środki te oprócz skutecznie działającej ilości czynnej substancji zawierają farmakologicznie dopuszczalny nośnik lub mieszaninę nośników. Jako nośniki stosuje się stałe lub ciekłe substancje nieorganiczne lub organiczne. Środki do podawania doustnego mają postać np. drażetek, tabletek lub kapsułek i oprócz nośnika zawierają po około 5–100 mg, a korzystnie około 10–50 mg związku wytworzonego sposobem według wynalazku lub jego farmakologicznie dopuszczalnej soli.

Dzienna dawka tych związków dla ssaków wynosi około 0,1–100 mg/kg, korzystnie od 0,5 do około 50 mg/kg i jej wielkości zależy od rodzaju ssaka, a w przypadku ludzi także od wieku osoby przyjmującej lek oraz od sposobu podawania leku. Przy podawaniu pozajelitowym, np. domięśniowym, podskórnym lub dożylnym, dawki te są z reguły mniejsze od stosowanych przy podawaniu dojelitowym, np. doustnym lub doodbytniczym. Środki do podawania dojelitowego korzystnie stosuje się w postaci tabletek, drażetek, kapsułek lub czopków, a do podawania pozajelitowego zwłaszcza w postaci roztworów lub emulsji do wstrzykiwania lub roztworów infuzyjnych.

Odpowiednimi nośnikami są zwłaszcza wypełniacze, takie jak cukry, np. laktoza, sacharoza lub sorbit, preparaty celulozowe i/albo fosforany wapniowe, np. trójfosforan lub dwufosforan wapnia, a także środki wiążące, takie jak pasty skrobiowe, np. ze skrobi kurydzianej, pszenicznej, ryżowej lub ziemniaczanej, żelatyny, tragakant, metyloceluloza i/albo składniki ułatwiające rozdrabnianie się preparatu, np. wspomniane wyżej skrobie, a także skrobia karboksymetylowana, usieciowany poliwinylpirolidon, agar, kwas alginowy i jego sole, np. sól sodowa. Środki te zawierają również dodatki zwiększające poślizg, np. krzemionkę, talk, kwas stearowy lub jego sole, np. stearynian magnezowy lub wapniowy i/albo glikol polietylenowy. Rdzenie drażetek pokrywa się powłoką, która może być odporna na działanie soków żołądkowych. Zawiera ona stężone roztwory cukru z gumą arabską, talkiem poliwinylpirolidynonem, polietylenoglikolem i/albo dwutlenkiem tytanu oraz roztwory szelaku w odpowiednich rozpuszczalnikach organicznych. Powłoki odporne na działanie soków żołądkowych zawierają roztwory odpowiednich preparatów celulozowych, takich jak ftalan acetylocelulozy lub hydroksypropylometylocelulozy. Do środków tych można też stosować dodatek barwników, które mogą być wskazówką dotyczącą ilości zawartej czynnej substancji.

Inne środki do podawania doustnego stanowią kapsułki wypełniane na sucho, wykonane z żelatyny oraz kapsułki z żelatyny z dodatkiem plastyfikatora, np. gliceryny lub sorbitu, zamykane po zmiękczeniu osłony. Kapsułki wypełniane na sucho mogą zawierać składnik czynny w postaci granulek, np. z laktozą jako wypełniaczem, skrobią jako składnikiem wiążącym i/albo ze składnikami ułatwiającymi poślizg, takimi jak talk lub stearynian magnezu. Mogą one też zawierać stabilizatory. W miękkich kapsułkach składnik czynny jest korzystnie w postaci roztworu lub zawiesiny w odpowiednich cieczach, takich jak oleje tłuszczowe, olej parafinowy lub ciekłe polietylenoglikole. I w tym przypadku można stosować dodatek stabilizatorów.

Środki do podawania doodbytniczego mają np. postać czopków, zawierających czynną substancję oraz osnowę czopka. Osnowy takie mogą się składać z naturalnych lub syntetycznych trójglicerydów, parafiny, polietylenoglikolu i wyższych alkanoli. Można też stosować żelatynowe kapsułki do podawania doodbytniczego, zawierające substancję czynną i osnowę, np. z ciekłych trójglicerydów, glikolu polietylenowego i parafiny.

Szczególnie odpowiednie do podawania pozajelitowego są zawiesiny czynnej substancji lub roztwory. Do ich wytwarzania stosuje się odpowiednie liofilowe rozpuszczalniki lub nośniki w postaci olejów tłuszczowych, np. oleju sezamowego, albo syntetyczne estry kwasów tłuszczowych, np. oleinian etylu lub trójglicerydy. Wodne zawiesiny lub roztwory do wstrzykiwania zawierają składniki zwiększające lepkość, sól sodową karboksymetylocelulozy, sorbit i/albo dekstran oraz ewentualnie stabilizatory.

Środki te wytwarza się znanymi sposobami, przez mieszanie, granulowanie, konfekcjonowanie, rozpuszczanie lub liofilizowanie. Na przykład, środki do podawania doustnego można

wytwarzać mieszając substancję czynną ze stałymi nośnikami i ewentualnie granulując otrzymaną mieszaninę, przy czym można też stosować odpowiednie składniki do tabletek lub rdzeni drażetek.

Niżej podane przykłady ilustrują wynalazek, nie ograniczając jego zakresu. Części podane w przykładach, o ile nie zaznaczono inaczej, są częściami wagowymi, a procesy odparowywania, jeżeli nie podano inaczej, prowadzi się pod ciśnieniem zmniejszonym, korzystnie około 20-130 hPa.

P r z y k ł a d I. 5-/p-cyjanofenylo/imidazo[1,5-a]pirydyna.

Do roztworu 0,1 g 5-/p-III-rzęd.butyloaminokarbonylofenylo/-imidazo[1,5-a]pirydyny w 3 ml toluenu dodaje się 40 ml tlenochloru fosforowego i utrzymuje w temperaturze 90°C w ciągu 5 godzin, po czym odparowuje się rozpuszczalnik i pozostałość rozpuszcza w 30 ml chloroformu w temperaturze 0°C. Następnie dodaje się ochłodzonego lodem wodorotlenku amonowego, oddziela fazę organiczną, suszy ją nad Na₂SO₄ i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na krzemionce, eluując octanem etylu i otrzymuje się podany w tytule związek, topniejący w temperaturze 117-118°C. Jego chlorowodorek topnieje w temperaturze 255-257°C.

P r z y k ł a d II. 5-/p-etoksykarbonylofenylo/imidazo[1,5-a]pirydyna

Roztwór 9,8 g 2-/p-etoksykarbonylofenylo/-6-formyloaminometylopirydyny i 11,15 g tlenochloru fosforu w 26 ml toluenu utrzymuje się w temperaturze 90°C w ciągu 15 godzin, po czym odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość rozpuszcza w 50 ml chloru metylenu, chłodzi do temperatury 0°C i alkalizuje nadmiarem ochłodzonego lodem roztworu wodorotlenku amonowego. Fazę organiczną oddziela się, suszy i odparowuje. Stałą pozostałość chromatografuje się na 100 g żelu krzemionkowego, eluując octanem etylu. Otrzymuje się podany w tytule związek, który po przekształceniu topnieje w temperaturze 118-119°C.

Stosowany tu związek wyjściowy wytwarza się następująco.

a/ 6-cyano-2-/p-etoksykarbonylofenylo/-pirydyna.

8,9 ml 40% kwasu nadtlencooctowego wkrapla się do 14,08 g 2-/p-etoksykarbonylofenylo/-pirydyny tak, aby utrzymać temperaturę mieszaniny 80-85°C. Następnie mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 90°C w ciągu 3 godzin, po czym pozostawia do ochłodzenia się do temperatury pokojowej i nadmiar kwasu nadtlencooctowego rozkłada wodnym roztworem siarczynu sodowego. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik, pozostałość rozpuszcza w chloru metylenu, przesącza roztwór przez celit i odparowuje. Pozostały po odparowaniu N-tlenek 2-/p-etoksykarbonylofenylo/-pirydyny traktuje się 8,66 g siarczanu dwumetylowego w 62 ml toluenu w temperaturze 90°C w ciągu 3 godzin, po czym odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość rozpuszcza w ochłodzonej lodem mieszaninie 8 ml wody i 9,3 ml in wodorotlenku sodowego. Następnie dodaje się powoli roztwór 13,64 g cyjanku potasowego w 10 ml wody i utrzymuje mieszaninę w temperaturze 0°C w ciągu 24 godzin, po czym ekstrahuje chlorkiem metylenu, suszy wyciąg nad Na₂SO₄ i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując podany w tytule /a/ związek, IR /CH₂Cl₂/ 2200 cm⁻¹.

b/ 6-aminometylo-2-/p-etoksykarbonylofenylo/-pirydyna.

16,23 g 6-cyano-2-/p-etoksykarbonylofenylo/-pirydyny w 254 ml metanolu z dodatkiem 12,9 ml stężonego kwasu solnego i 2,63 g 10% palladu na węglu drzewnym uwodornia się pod ciśnieniem atmosferycznym aż do wchłonięcia 2 równoważników molowych wodoru, po czym dodaje się 6,9 g metanolanu sodowego i odsącza katalizator. Z przesącza odparowuje się rozpuszczalnik, pozostałość rozpuszcza w 20 ml chloru metylenu, odsącza sole, odparowuje przesącz i pozostałość przekształtuje z chloroformu, otrzymując podany w tytule /b/ związek o temperaturze topnienia 141-143°C.

c/ 2-/p-etoksykarbonylofenylo/-6-formyloaminometylopirydyna.

Roztwór 0,76 g 6-aminofenylo-2-/p-etoksykarbonylofenylo/-pirydyny w 10 ml kwasu mrówkowego utrzymuje się w temperaturze 90°C w ciągu 15 godzin, po czym chłodzi do temperatury 0°C, alkalizuje nadmiarem roztworu wodorotlenku amonowego i ekstrahuje chloroformem. Połączone wyciągi suszy się i odparowuje, otrzymując podany w tytule /c/ związek, który po przekształceniu z toluenu topnieje w temperaturze 119,5-120,5°C.

P r z y k ł a d III. 5-/p-karboksyfenylo/-imidazo[1,5-a]pirydyna

Roztwór 1,18 g 5-/p-etoksykarbonylofenylo/-imidazo[1,5-a]pirydyny w 10 ml etanolu i 14 ml 1n roztworu wodorotlenku amonowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym chłodzi i odparowuje. Pozostałość miesza się z wodą i octanem etylu, oddziela fazę wodną, doprowadza jej wartość pH do 5, odsącza osad, przemywa go wodą i suszy, otrzymując podany w tytule związek, topniejący z objawami rozkładu w temperaturze 308-310°C.

P r z y k ł a d IV. 5-/p-III-rzęd.butyloaminokarbonylofenylo/-imidazo[1,5-a]pirydyna

Do zawiesiny 0,4 g 5-/p-karboksyfenylo/-imidazo[1,5-a]pirydyny w 40 ml chlorku metylu dodaje się w pokojowej temperaturze i w atmosferze azotu dodaje się 30 ml N,N-dwumetyloformamidu i następnie 0,16 ml chlorku oksalilu, po czym miesza aż do ustania wydzielania się gazu, wkrapla 0,46 ml III-butyloaminy, miesza dalej i po upływie 90 minut i dodaje 10 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego. Następnie oddziela się warstwę organiczną, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje, otrzymując podany w tytule związek o temperaturze topnienia 128-131°C.

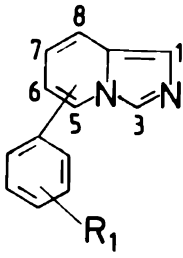
P r z y k ł a d V. Roztwór 0,18 g chlorowodoru 5-/p-karboksyfenylo/-imidazo[1,5-a]pirydyny w 5 ml chlorku tonylu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, po czym odparowuje do sucha. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 10 ml chlorku metylenu i do roztworu ochłodzonego do temperatury 0°C wprowadza w ciągu 1 godziny gazowy amoniak. Następnie płucze się roztwór wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując 5-/p-karbamoilofenylo/-imidazo[1,5-a]pirydynę, która topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 228-230°C.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

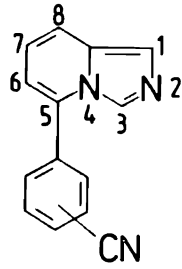
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazo[1,5-a]pirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę cyjanową, karboksylową, /C₁-C₄/alkoksykarbonylową, karbamoilową lub /C₁-C₄/alkilokarbamoilową i gdy R₁ oznacza grupę cyjanową, wówczas podstawnik o wzorze -C₆H₄-R₁ znajduje się w pozycji 6, 7 lub 8, albo stereoizomerów, mieszanin stereoizomerów lub farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, z n a m i e n n y t y m, że cyklizuje się związek o wzorze 2, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie i gdy R₁ oznacza grupę cyjanową wówczas podstawnik o wzorze -C₆H₄-R₁ znajduje się w pozycji 3, 4 lub 5, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w inny związek o wyżej opisanym wzorze 1 albo związek otrzymany w postaci soli przeprowadza się w wolny związek lub w inną sól i/albo otrzymany związek wolny przeprowadza się ewentualnie w jego sól i/albo związek otrzymany w postaci mieszaniny lub racematów ewentualnie rozdziela się na poszczególne izomery lub racematy i/albo otrzymaną mieszaninę enancjomerów, taką jak racemat, ewentualnie rozdziela się na pojedyncze izomery optyczne.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazo[1,5-a]pirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę cyjanową i podstawnik o wzorze -C₆H₄-R₁ znajduje się w pozycji 5, to jest związków o wzorze 1a, z n a m i e n n y t y m, że cyklizuje się w kwaśnym środowisku związek o wzorze 2a, po czym otrzymany w postaci soli związek o wzorze 1a ewentualnie przeprowadza się w wolny związek lub w inną sól i/albo otrzymany związek wolny ewentualnie przeprowadza się w sól tego związku i/albo otrzymaną mieszaninę racemiczną rozdziela się na pojedyncze enancjomery.

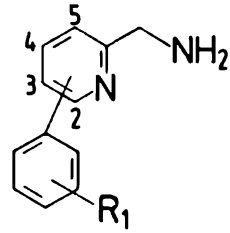
3. Sposób wytwarzania 5-/p-cyjanofenylo/-imidazo[1,5-a]pirydyny lub farmakologicznie dopuszczalnych soli, z n a m i e n n y t y m, że 5-/p-III-rzęd.butyloaminokarbonylofenylo/-imidazo[1,5-a]pirydynę poddaje się reakcji z tlenochlorkiem fosforu, po czym otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól.



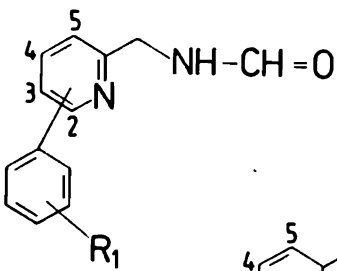
Wzór 1



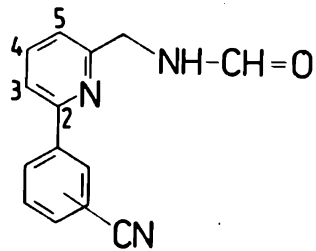
Wzór 1a



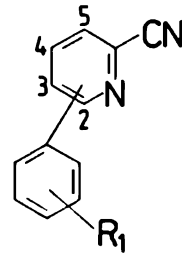
Wzór 3



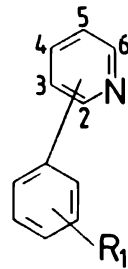
Wzór 2



Wzór 2a



Wzór 4



Wzór 5