



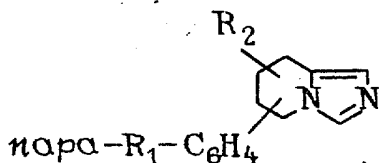
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 4027755/23-04
 (62) 3917403/23-04
 (22) 02.07.86
 (23) 19.06.85
 (31) 622421
 (32) 20.06.84
 (33) US
 (46) 07.11.88. Бюл. № 41
 (71) Циба-Гейги АГ (СН)
 (72) Ласли Джонстон Браун (GB)
 (53) 547.822.3.07(088.8)
 (56) Мищенко Г.Л. и Вацуро К.В. Синтетические методы органической химии. - М.: Химия, 1962, с. 106.
 (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ АЗОТ-СОДЕРЖАЩИХ БИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИЛИ ИХ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ, ИЛИ СМЕСИ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ, ИЛИ ИХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ
 (57) Изобретение касается гетероциклических соединений, в частности способа получения замещенных азотсодержащих бициклических соединений общей формулы

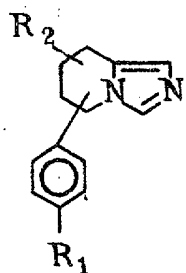
(I)



где R₂ и -C₆H₄R₁ не могут быть присоединены к одному и тому же атому углерода; R₁ - H, C₁-C₄-алкил, CN, галоген, формил или карбамоил; R₂ - H, карбокси-C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-алкоксикарбонил-C₁-C₄-алкил, или их стереоизомеров, или смеси стереоизомеров, или их кислотно-аддитивных солей, которые могут быть использованы в медицине в качестве ингибиторов ароматазы. Цель - создание новых более активных соединений указанного класса. Процесс ведут восстановлением соответствующего замещенного имидазо [1,5-a]пиридина или его 7,8-дигидропроизводного и выделяют полученное соединение в свободном виде или в виде кислотно-аддитивной соли или соединение формулы (I): а) при R₂ - C₁-C₄-алкоксикарбонил-C₁-C₄-алкил гидролизуют и получают R₂ - карбокси-C₁-C₄-алкил; или б) при R₁ - карбамоил дегидратируют, или при R₁ - галоген обрабатывают CuCN, или при R₁ - формил окисляют HNO₂ и получают R₁ - CN; или в) полученный рацемат разделяют на оптические изомеры. Целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде кислотно-аддитивной соли. Новые соединения ингибируют ароматазу в концентрации 2-20 нмоль/л что примерно в 1000 раз ниже, чем для аминоклутеидида. 1 табл.

(19) SU (11) 1436879 A3

Изобретение относится к получению новых гетероциклических соединений, в частности к способу получения соединений общей формулы



(I) ✓

где группы R_2 и $C_6H_4-R_1$ не могут быть присоединены к одному и тому же атому углерода,

R_1 - водород, C_1-C_4 -алкил, циано, галоген, формил или карбамоил;

R_2 - водород, карбокси- C_1-C_4 -алкил или C_1-C_4 -алкоксикарбонил- C_1-C_4 -алкил,

или их стереоизомеров или смеси стереоизомеров, или их кислотно-аддитивных солей, обладающих свойствами ингибиторов ароматазы.

Цель изобретения - создание на основе известных методов способа получения новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Пример 1. Гидрохлорид-5-(пара-цианофенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а]пиридина.

Раствор 1,13 г 5-(пара-карбамоилфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а]пиридина и 1,0 мл оксихлорида фосфора в 30 мл хлороформа кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч, охлаждают и выпаривают с толуолом. Результирующее масло растворяют в 30 мл метиленхлорида, охлаждают до 0°C и прибавляют 30 мл охлажденного льдом 50%-ного раствора гидроокиси аммония. Органическую фазу отделяют, сушат и выпаривают до масла. Фильтрованием через 20 г двуокиси кремния с этилацетатом получают свободное целевое соединение, которое растворяют в 20 мл ацетона, обрабатывают 1,2 мл 3N эфирного раствора хлористого водорода и получают гидрохлорид, т.пл. $209-210^\circ\text{C}$.

Пример 2. Гидрохлорид 5-(пара-толил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а]пиридина.

Раствор 0,36 г 5-(пара-оксиметилфенилимидазо [1,5-а]пиридина в 25 мл этанола и 6,4 мл концентрированной хлористоводородной кислоты гидрируют с 0,15 г 10%-ного палладия на угле при 2,76 атм водорода и 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтруют, выпаривают и остаток экстрагируют смесью метиленхлорида и раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и выпаривают до масла, которое очищают препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле с этилацетатом. Хлористоводородную соль получают в ацетоне с 1,1-молярными эквивалентами эфирного раствора хлористого водорода и получают целевое соединение, т.пл. $173-175^\circ\text{C}$.

Пример 3. 5-(пара-цианофенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а]пиридин.

Раствор 1,6 г 5-(пара-цианофенил)-7,8-дигидроимидазо [1,5-а]пиридина в 50 мл этилацетата гидрируют при атмосферном давлении с 0,2 г 5%-ного палладия на угле до завершения теоретического поглощения водорода. Катализатор отфильтровывают, растворитель выпаривают и получают целевое соединение, т.пл. $117-118^\circ\text{C}$.

Пример 4. 5-(пара-цианофенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а]пиридин.

Раствор 54 мг гидрохлорида 5-(пара-цианофенилимидазо [1,5-а]пиридина в 5,0 мл метанола гидрируют при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение 30 мин с 0,1 г 10%-ного палладия на угле. Катализатор отфильтровывают и прибавляют 0,21 мл 1N гидроокиси натрия. Фильтрат выпаривают, растворяют в 10 мл метиленхлорида и фильтруют через Celite[®]. Выпариванием получают масло, которое хроматографируют на силикагеле с этилацетатом и получают целевое соединение, т.пл. $117-118^\circ\text{C}$.

Пример 5. 5-(пара-цианофенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а]пиридин.

Смесь 85 мг 5-(пара-бромфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а]пиридина и 74 мг одновалентной цианистой меди в 1 мл N,N-диметилформамида нагревают в атмосфере азота при 120°C в течение 11 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют 10 мл

воды и экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Результирующее масло хроматографируют на силикагеле с этилацетатом и получают целевое соединение, т.пл. 117-118°C.

Пример 6. 5-(пара-Цианофенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а] пиридин.

Раствор 2,01 г 5-(пара-формилфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а] пиридина и 0,96 г азотистоводородной кислоты в 30 мл бензола выдерживают с внешним охлаждением при комнатной температуре, по каплям прибавляя 0,8 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и нейтрализуют. Органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом натрия, выпаривают и получают масло, которое хроматографируют на силикагеле с этилацетатом и получают целевое соединение.

Пример 7. Раствор 0,21 г гидрохлорида 5-(4-цианофенил)-6-этоксикарбонилметил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а] пиридина в 1,2 мл этанола и 1,2 мл 1N гидроокиси натрия перемешивают при комнатной температуре 15 ч, выпаривают и остаток растворяют в воде. Водную фазу экстрагируют этилацетатом, доводят до pH=2, снова экстрагируют, нейтрализуют и выпаривают. Остаток растирают с тетрагидрофураном. Органическую фазу обрабатывают эфирным раствором HCl и собирают 0,12 г 5-(4-цианофенил)-6-карбоксиметил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а] пиридина, т.пл. 209-211°C.

Пример 8. Гидрохлорид 7-(пара-цианофенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а] пиридина, т.пл. 253-254°C, получают аналогично примеру 2.

Пример 9. Рацемический гидрохлорид 5-(пара-цианофенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а] пиридина пропускают аликвотами по 20 мг через колонну размером 4,6·250 мм, содержащую связанный с силикагелем бета-циклодекстрин, с использованием смеси вода:метанол 7:3 в качестве элюента, со скоростью потока 0,8 мл/мин. Отдельные фракции выпаривают под вакуумом и получают (-)-5-(пара-цианофенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а] пиридин, $[\alpha]_D^{25} = -89,2^\circ$ и (+)-5-(пара-цианофенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо

[1,5-а] пиридин, $[\alpha]_D^{25} = +85,02^\circ$. Оба соединения отдельно растворяют в ацетоне и обрабатывают 1-молярным эквивалентом эфирного раствора HCl, получая хлористоводородные соли соответственно с т.пл. 82-83°C (аморфная) и т.пл. 218-220°C.

Пример 10. Аналогично примеру 4 получают следующие соединения:

5-(пара-карбамоилфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а] пиридин, т.пл. 181-183°C;

5-(пара-толил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а] пиридин, т.пл. его гидрохлорида 173-175°C;

5-(пара-бромфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а] пиридин, т.пл. его гидрохлорида 216°C;

5-(пара-формилфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а] пиридин, т.пл. его соли фумаровой кислоты 131°C;

5-(4-цианофенил)-6-этоксикарбонилметил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а] пиридин, т.пл. 126-127°C;

5-(4-цианофенил)-6-карбоксиметил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а] пиридин, т.пл. 209-211°C;

7-(пара-цианофенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а] пиридин, т.пл. его гидрохлорида 253-254°C;

7-(пара-карбамоилфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а] пиридин, т.пл. его фумарата 193-195°C.

35 Фармакологические испытания: Активность предлагаемых соединений относительно ингибирования ароматазы *in vitro* определяют следующим образом.

Изготавливают микросомную фракцию из свежих человеческих плацент, подвергают лиофилизации и хранят в десикаторе при -40°C.

45 Опыт проводят в общем количестве 1 мл 0,05 М калиефосфатного буфера (pH 7,4) при 37°C. Инкубационная смесь содержит $1,135 \cdot 10^{-7}$ М (4^{-14} С)-андростен-3,17-диола, $2,4 \cdot 10^{-4}$ М NADPH (Sigma, тетранатриевая соль типа III) различные концентрации 5-(пара-цианофенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-а] пиридина в качестве представительного испытуемого соединения и 226 мкг/мл микросомной энзимной фракции, что соответствует 120 мкг/мл микросомного протеина. После 20-минутной инкубации смесь экстрагируют два раза семью объемами этилацетата, и объединенные экстракты испаряют

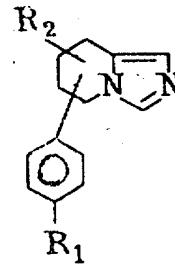
досуха. Полученный остаток выделяют хроматографией в течение 65 мин на тонкослойных пластинках, предварительно покрытых силикагелем 60, с применением смеси этилацетата и изоктана (соотношение 70:30 об./об.) в качестве системы растворителей. Устанавливают расположение радиоактивных зон пластины и определяют пик экстрона путем сравнения с аутентичным стандартным веществом. Соответствующую полосу силикагеля переводят в пробирки отсчитывания в целях определения с помощью детектора жидкостной сцинтилляции. В этой системе ни концентрация субстрата ни NADPH не ограничивают скорости реакции. Число отсчитанных импульсов из эстрогена вычисляют в присутствии испытуемого соединения и в присутствии каждой концентрации испытуемого соединения. Минимальная концентрация МИК, в присутствии которой получают специфически существенное ингибирование ароматазы, представлена в таблице.

Данные по токсичности. 10 самцам и 10 самкам крыс в течение 13 недель перорально вводят хлористоводородный 5-(пара-цианофенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,5-a]пиридин в дозе 0,2 мг на кг веса тела в сутки и 1,0 мг на кг веса тела в сутки, соответственно. В печени животных не наблюдают изменений.

Соединение по примеру	МИК ароматазы*, нмоль/л
4,8,9,10 и 11	2
1	4
2	7,4
5	20
6	4
15	20

*Значение МИК для соединений, представленных в таблице примерно в 1000 раз ниже значения МИК для аминоклутеидимида (Merk Index, X, № 443), являющегося высокоактивным ингибитором ароматазы.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я
Способ получения замещенных азотсодержащих бициклических соединений общей формулы



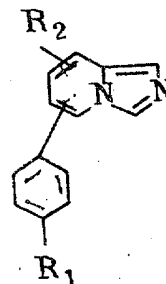
(I)

где группы R_2 и $C_6H_4-R_1$ не могут быть присоединены к одному и тому же атому углерода;

R_1 - водород, C_1-C_4 -алкил, циано, галоген, формил или карбамоил;

R_2 - водород, карбокси- C_1-C_4 -алкил или C_1-C_4 -алкоксикарбонил- C_1-C_4 -алкил,

или их стереоизомеров, или смеси стереоизомеров, или их кислотно-аддитивных солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы



(II)

где R_1 и R_2 имеют указанные значения, или его 7,8-дигидропроизводное подвергают восстановлению и полученное соединение общей формулы I выделяют в свободном виде или в виде кислотно-аддитивной соли, или соединение общей формулы I, где R_2 - C_1-C_4 -алкоксикарбонил- C_1-C_4 -алкил, гидролизуют с образованием соединения I, где R_2 - карбокси- C_1-C_4 -алкил, или для получения соединения общей формулы I, где R_1 - цианогруппа, дегидратируют соединение I, где R_1 - карбамоил, или соединение I, где R_1 - галоген, подвергают взаимодействию с $CuCN$, или окисляют соединение I, где R_2 - формил, или полученный рацемат разделяют на оптические изомеры и полученный целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде кислотно-аддитивной соли.