



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

5(51) A 61 K 31/435
 A 61 K 31/415
 A 61 K 31/55
 C 07 D 471/04
 C 07 D 487/04

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 97012/92

(22) Заявено на 19.06.85

Приоритетни данни

(31) 622421 (32) 20.06.84 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № на

(45) Отпечатано на 30.11.94

(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 30.08.94

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. № 70749

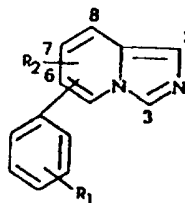
(73) Патентоприетател(и):
Ciba-Geigy AG, Basel (CH)(72) Изобретател(и):
Leslie J. Browne
Plains Morris
NJ (US)(74) Представител по индустриална
собственост:
Георги Цветанов Перев, 1000 София,
бул. "Васил Левски" 68, вх.2, ап.31

(86) № и дата на PCT заявка:

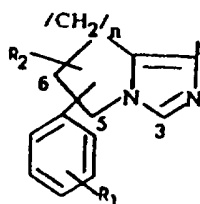
(87) № и дата на PCT публикация:

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ТЕТРАХИДРОПРОИЗВОДНИ НА ЗАМЕСТЕНИ ДВУПРЪСТЕННИ СЪЕДИНЕНИЯ

(57) Получените съединения намират приложение като лечебни средства. Те имат ценни фармакологични свойства. Получават се чрез редуциране на съединения с обща формула



в даден случай на съединения с обща формула



60352

в които формули R_1 , R_2 и n имат определени значения, в даден случай с едновременно редуциране на заместителите R_1 и/или R_2 до други групи, и/или по желание превръщане на полученото съединение в друго съединение, и/или превръщане на получената сол в свободно съединение или друга сол, и/или превръщане на свободното съединение в сол, и/или разделяне на получената смес от изомери или рацемати във вид на отделни изомери или рацемати, и/или разделяне на енантиомерната смес като рацемат във вид на оптични изомери.

11 претенции

**(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ТЕТРАХИДРОПРОИЗВОДНИ
НА ЗАМЕСТЕНИ ДВУПРЪСТЕННИ СЪЕДИНЕНИЯ**

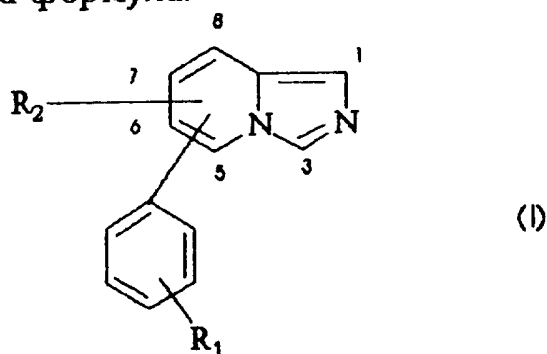
Изобретението се отнася до метод за получаване на тетрахидропроизводни на заместени имидазо[1,5-а]-пиридинови производни, които намират приложение като лечебно средство в медицината.

Известно е използването на вещества, които инхибират ензима ароматаза, като лечебно средство. С тях се потиска образуването на естроген в организма и по този начин се повлиява благоприятно на заболявания, които са зависими от естрогена, например рак на гърдата. За сега са известни както стероидални инхибитори на ароматазата (Brodie, A.M.H. et al., *Endocrinology* 104,118, 1979) така и отделни нестероидални инхибитори на ароматазата, по-специално аминоклутетимид и негови производни (Camacho A.M., et al., *J. Am. Med. Assoc.*, 202, 20, 1967, Foster A.V., et al., *J. Med. Chem.* 26, 50, 1983,

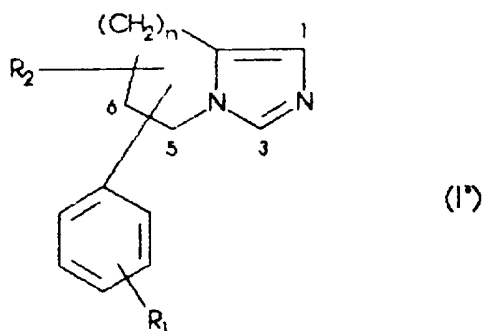
EP-A-114 033).

Задачата на изобретението е да се създаде метод за получаване на нови съединения, които да имат ценни фармакологични свойства.

Задачата на изобретението се решава с метод за получаване на тетрахидропроизводни на заместени имидазо[1,5-a]-пиридинови производни с обща формула:



в която R_1 означава водород, нисш алкил, заместен нисш алкил, нитро, халоген, свободен, етерифициран или естерифициран хидрокси, свободен, етерифициран, оксиетерифициран или естерифициран меркапто, незаместен, еднозаместен или двузаместен амино, амоний, свободен или функционално модифициран сулфо, свободен или функционално модифициран формил, C_2 - C_{20} -ацил или свободен или функционално модифициран карбокси и R_2 означава водород, нисш алкил, заместен нисш алкил, халоген, свободен, етерифициран или естерифициран хидрокси, свободен, етерифициран, оксиетерифициран или естерифициран меркапто, свободен или функционално модифициран карбокси или ацил; както и на техни 7,8-дихидропроизводни или на съединения с формула



в която n означава 0, 1, 2, 3 или 4 и R_1 и R_2 имат посочените във формула I означения, като в съединението с формула I' е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат присъединени към някой наситен въглероден атом в наситения пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома, стереоизомери, смеси от тези стереоизомери или техни соли като ароматазни инхибитори.

Изобретението се отнася и до съдържащи тези съединения фармацевтични препарати, новите съединения от този вид и употребата на същите като фармацевтични средства.

Изразът "нисш" означава, че така обозначените групи съдържат до 7 въглеродни атома, по-специално до 4 въглеродни атома.

Съединенията с формула I', както и някои 7,8-дихидропроизводни с формула I, съдържат най-малко един несиметричен въглероден атом. Те се намират като R- или S-енантиомери, както и като енантиомерни смеси, например рацемати.

Изобретението включва всички тези форми, както и тези други изомери и смеси от най-малко два изомера, например диастереоизомерни или енантиомерни смеси, които са възможни, ако в молекулата има един или повече други асиметрични центрове.

Нисш алкил представлява, например, п-пропил, изопротил, п-бутил, изобутил, *sec*-бутил или *t*-бутил, също така п-пентил, изопентил, неопентил, п-хексил, изохексил или п-хептил, но предимно етил и по-специално метил.

Заместеният нисш алкил R_1 представлява предимно заместен хидрокси, етерифициран хидрокси като нисш алкокси, естерифициран хидрокси като нисш алканойлокси, ацил като нисш алканойл, амино, еднозаместен или двузаместен амино като нисш алкиламино или ди-нисш алкиламино, халоген и предимно флуор, свободен или функционално модифициран сулфо, предимно сулфо, или свободен или функционално модифициран карбокси като карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил или циано.

Заместеният нисш алкил R_2 представлява предимно заместен с арил, свободен или функционално модифициран карбокси, по-специално карбокси, или нисш алкоксикарбонил.

Халогенният атом е например бром или йод, предимно флуор и по-специално хлор.

Етерифицираният хидрокси означава по-специално нисш алкокси, но също така арилокси или арил-нисш алкокси. Естерифицираният хидрокси е например ацилокси и предимно нисш алканойлокси, но може да бъде например арилокси или нисш алкоксикарбонил.

Етерифицираният меркапто е по-специално нисш алкилтио, но също така арилтио или арил-нисш алкилтио. Окисленият етерифициран меркапто е например арилсулфинил или арилсулфонил, по-специално нисш алкилсулфинил или нисш алкилсулфонил. Естерифицираният меркапто е например ацилтио като нисш алканойлтио.

Еднозаместеният амино е по-специално нисш алкиламино,

но може да бъде ариламино, арил-нисш алкиламино или ациламино, по-специално нисш алканоиламино, но също така ароиламино.

Двузаместеният amino е по-специално ди-нисш алкиламино, но също така нисш алкиленамино, окса-, тиа- или аза-нисш алкиленамино (в последния аза азотният атом може да бъде заместен например с хидро въглероден радикал като нисш алкил) като N-морфолино, N-тиоморфолино или евентуално 4-нисш алкилзаместен N-пиперазин.

Амоният включва, например, кватернерни амониеви соли, получени от посочените съответни двузаместени аминокрупи, които като кватернерен заместител съдържат например евентуално заместен нисш алкил, предимно нисш алкил, хидрокси- или халоген-нисш алкил, или арил-нисш алкил. По-специално амоният е три-нисш алкиламоний като триметиламоний. Амониите соли съответстват на долу посочените соли и по-специално соли, които са фармацевтично приемливи, нетоксични присъединителни с киселини соли, по-специално тези соли, които се образуват с хидрохалогенни киселини, сярна или фосфорна киселина.

Свободният или функционално модифициран сулфо е например сулфо(-SO₃H), естерифициран сулфо като нисш алкоксисулфонил, амидиран сулфо като сулфамоил, нисш алкилсулфамоил или ди-нисш алкилсулфамоил или сулфонилхалогенид като сулфонилхлорид, предимно сулфамоил.

Свободният или функционално модифициран формил е предимно формил или иминометил (-CH=NH), който може да бъде N-заместен със свободен, етерифициран или естерифициран хидрокси като хидрокси, нисш алкокси или нисш алканоилокси, с нисш алкил, арил или amino; той може да

бъде също така ацетал като ди-нисш алкилацетал, например диметилацетал.

Ацилът съдържа обикновено от 1 до 20 въглеродни атома и представлява съответният радикал на карбоксилната киселина, предимно ароил или халоген- C_2 - C_7 -алканоил и по-специално нисш алканоил. Алканоилът с 1 C-атом съответства на формил.

Свободният или функционално модифициран карбокси е, например, карбокси, естерифициран карбокси, предимно нисш алкоксикарбонил, амидиран карбокси и предимно карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш алкилкарбамоил или хидроксикарбамоил или циано. Включени са освен това хетероциклични производни на карбокси и предимно 5-тетразолил или незаместен или заместен с нисш алкил 4,5-дихидро-2-оксазолил.

Арилната група като такава или в състава на радикалите като арилокси, арил-нисш алкилтио, арилсулфонил, ариламино и т.н. представлява например 2- или 1-нафтил, предимно фенил, който е заместен и по-специално еднозаместен например с нисш алкил, нисш алкокси и/или халоген и представлява по-специално фенил. Ароилната група като такава или в състава на радикали като ароилокси и др. е арилкарбонил, по-специално бензоил.

Нисшият алкокси е предимно метокси или етокси, но също така например п-пропокси, изопропокси, п-бутокси, изобутокси или t-бутокси.

Нисшият алканоилокси е например формилокси, ацетокси, пропионилокси или пивалоилокси.

Нисшият алканоил е например формил, ацетил, пропионил или пивалоил. Халоген- C_2 - C_7 -алканоилът е предимно трифлуороацетил. Нисшият алканоиламино е предимно ацетиламино или пропиониламино, но също така може да бъде

формиламино.

Нисшият алкоксикарбонил е предимно метоксикарбонил или етоксикарбонил. Нисшият алкоксикарбонилокси е например метоксикарбонилокси или етоксикарбонилокси.

Нисшият алкиламино е например метиламино, етиламино, n-пропиламино или изопропиламино. Ди-нисшият алкиламино е например диметиламино, етилметиламино или диетиламино. Нисшият алкиламино съдържа например от 2 до 7 въглеродни атома, предимно от 4 до 6 въглеродни атома, в пръстена и е например N-пиролдин или N-пиперидин.

Нисшият алкилтио е например метилтио, етилтио, n-пропилтио или изопропилтио, докато нисшият алкилсулфинил е например метилсулфинил и нисш алкилсулфонил, като например метилсулфонил или етилсулфонил. Нисшият алканоилтио е предимно формилтио или ацетилтио.

Нисшият алкоксисулфонил е например метоксисулфонил или етоксисулфонил. Нисшият алкилсулфамоил е например N-метил- или N-етил-сулфамоил, докато ди-нисшият алкилсулфамоил е например диметил- или диетиламоил.

Нисшият алкилкарбамоил е например N-метилкарбамоил или N-етилкарбамоил, докато ди-нисшият алкилкарбамоил е например диметил- или диетиламоил.

Съединенията съгласно изобретението образуват присъединителни с киселини соли, по-специално фармацевтично приемливи соли с обичайните киселини, например минерални киселини като солна, сярна или фосфорна киселина или органични киселини като алифатни или ароматни карбоксилни киселини - мравчена, оцетна, пропионова, янтарна, гликолова, млечна, малонова, винена, лимонена, аскорбинова, малеинова,

бензоена, 4-аминобензоена, антранилова, 4-хидроксибензоена, салицилова, 4-аминосалицилова, глюконова, никотинова, метансулфонова, етансулфонова, халогенобензолсулфонова, толуенсулфонова, нафталинсулфонова, сулфанилова или циклохексилсулфамилова киселина. Солите могат да се образуват с аминокиселини като арганин и лизин.

Съединенията съгласно изобретението, които имат киселинна група, например свободна карбоксилна или сулфогрупа, образуват по-специално метални или амониеви соли като алкални или алкалоземни соли, например натриеви, калиеви, магнезиеви или калциеви соли, както и амониеви соли, които се образуват с амоний или съответни органични амини. За образуване на соли са годни по-специално алифатни, циклоалифатни, циклоалифатноалифатни или арилалифатни първични, вторични или четвъртични моноамини, диамини или полиамини, както и хетероциклични бази като нисши алкиламини, например ди- или триетиламин, хидрокси-нисши алкиламини като 2-хидроксиетиламин, бис-(2-хидроксиетил)-амин или трис-(2-хидроксиетил)-амин, базични алифатни естери или карбокси киселини, например 4-аминобензоена киселина, 2-диетиламиноетилов естер, нисши алкиленамини, например 1-етилпиперидин, циклоалкиламини, например дициклохексил-амин, бензиламини, например N,N-добензилетилендиамин или бази от типа на пиридина, като например пиридин, колидин или хинолин.

При наличие на повече киселинни или базични групи могат да се образуват моно- или полисоли. Съединенията съгласно изобретението, които имат киселинна и базична група, могат да бъдат също така във вид на вътрешни соли, т.е. в амфотерна форма, или част от молекулата може да бъде във вид на

вътрешна сол, докато другата част може да се намира във вид на нормална сол. Предпочитат се посочените фармацевтично приемливи соли. За изолиране и пречистване на съединенията могат да се използват също така други соли освен фармацевтично приемливите, например пикрати.

Изобретението се отнася също и до съединения с формула I, в които R_1 представлява водород, нисш алкил, C_2 - C_7 -алкил, заместен с хидрокси, нисш алкокси, халоген или нисш алканоилокси; нисш алкил, заместен с нисш алканоил, amino, нисш алкиламино, ди-нисш алкиламино, сулфо, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил или циано; нитро, нисш алкокси, нисш алканоилокси, фенилсулфонилокси, нисш алкилсулфонилокси, нисш алкилтио, нисш алкилсулфинил, нисш алкилсулфонил, нисш алканоилтио, amino, нисш алкиламино, ди-нисш алкиламино, нисш алкиленамино, N-морфолин, N-тиоморфолин, евентуално заместен на 4-то място с алкил-N-пиперазин, три-нисш алкиламоний, сулфо, нисш алкоксисулфонил, сулфамоил, нисш алкилсулфамоил, ди-нисш алкилсулфамоил; иминометил, евентуално заместен с хидрокси, нисш алкокси, нисш алканоилокси, нисш алкил, фенил или amino; C_2 - C_7 -алканоил или бензоил; и R_2 представлява водород, нисш алкил, фенил; нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, халоген, хидрокси, нисш алкокси, нисш алканоилокси, меркапто, нисш алкилтио, фенил-нисш алкилтио, фенилтио, нисш алканоилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил или нисш алканоил; 7,8-дихидропроизводни на същите съединения, както и такива 7,8-дихидропроизводни, в които R_1 означава хидроксиметил, нисш алкоксиметил, халогенометил, нисш алканоилоксиметил, халоген, хидрокси, меркапто, формил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш алкилкарбамоил,

циано, 5-тетразолил, евентуално заместен с нисш алкил 4,5-дихидро-2-оксазолил или хидроксикарбамоил и R_2 има посоченото във формула I значение; както и съединения с формула I', в които n означава 0, 1, 2, 3 или 4; R_1 означава посочените във формула I заместители и освен това R_1 може да представлява хидроксиметил, нисш алкоксиметил, халогенометил, нисш алканоилоксиметил, халоген, хидрокси, меркапто, формил, карбокси-нисш алкокси-карбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш алкилкарбамоил, циано, 5-тетразолил, евентуално заместен с нисш алкил, 4,5-дихидро-2-оксазолил или хидроксикарбамоил, ако n е числото 0, 1, 3 или 4 или ако n е числото 2 и R_2 означава фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, нисш алканоилокси, меркапто, нисш алкилтио, фенил-нисш алкилтио, фенилтио, нисш алканоилтио, карбокси, нисш алкокси-карбонил, или нисш алканоил; и R_2 има посоченото във формула I значение, като е възможно фениловата част на радикалите фенил-сулфонилокси, фенилиминометил, бензоил, фенил-нисш алкил, фенил-нисш алкилтио и фенилтио да бъде незаместена или заместена с нисш алкил, нисш алкокси или халоген, като в съединението с формула I' е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, стереоизомерни смеси или техни соли.

Изобретението се отнася по-специално до съединения с формула I, в които R_1 означава нисш алкил, хидрокси- C_2 - C_7 -алкил, нисш алкил, заместен с амино, ди-нисш алкиламино с 2 до 5 флуорни атома, с карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил или циано; нитро, нисш алкокси, амино, нисш алкиламино, ди-нисш алкиламино, сулфо, сулфамоил, иминометил, иминометил-N-заместен с хидрокси, нисш алкокси, нисш алканоилокси,

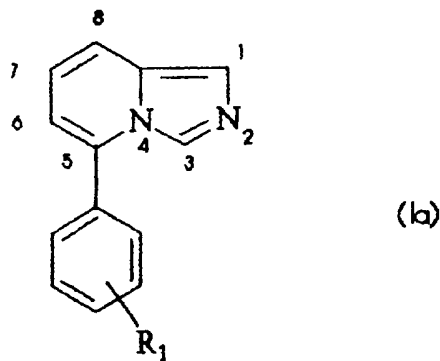
нисш алкил или фенил; и R_2 означава водород, нисш алкил, нисш алкокси или халоген; и съединения с формула I*, в които p означава 1, 2 или 3; R_1 има посоченото във формула I значение и освен това R_1 може да представлява хидроксиметил, халоген, хидрокси, формил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш алкилкарбамоил или циано, ако p е числото 1 или 3 или ако p е числото 2 и R_2 означава фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, нисш алкилтио, фенил-нисш алкилтио, фенилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил или нисш алканоил; и R_2 представлява водород, нисш алкил, фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, халоген, нисш алкокси, нисш алкилтио, фенил-нисш алкилтио, фенилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил или нисш алканоил, като в съединението с формула I* е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, стереоизомерни смеси или техни фармацевтично приемливи соли.

Изобретението се отнася по-специално до съединения с формула I*, в която p означава 1, 2 или 3; R_1 представлява нисш алкил, амино, нисш алкиламино или ди-нисш алкиламино или R_1 може да означава освен това хидроксиметил, халоген, формил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш алкилкарбамоил или циано, ако p е числото 1 или 3 и ако p е 2 и R_2 означава фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил, нисш алкил, нисш алкилтио, карбокси или нисш алкоксикарбонил; и R_2 означава водород, нисш алкил, фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, нисш алкилтио, карбокси или нисш

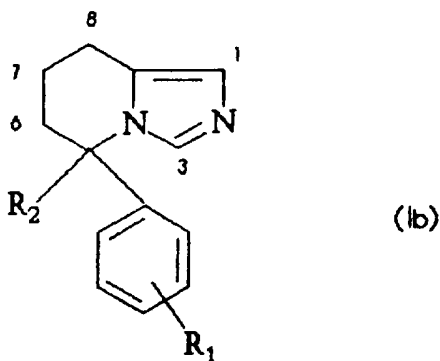
алкоксикарбонил; като е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, стереоизомерни смеси или техни фармацевтично приемливи соли.

Друго изпълнение на изобретението представляват съединенията с формула I, където R_1 означава циано или халоген, по-специално циано и R_2 означава водород, нисш алкил, нисш алкокси или халоген, по-специално водород, и съединенията с формула I', където n е 2, R_1 означава циано или халоген, по-специално циано, и R_2 означава водород, нисш алкил, фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, нисш алкилтио, карбокси или нисш алкоксикарбонил, по-специално водород.

Друго изпълнение на изобретението представляват съединенията с формула Ia



в която R_1 означава циано, нитро или C_1-C_4 -алкил, неговите 7,8-дихидропроизводни и неговите 5,6,7,8-тетрахидропроизводни с формула



в която R_1 има посоченото във формула Ia значение и R_2 означава водород, C_1 - C_4 -алкил, арил- C_1 - C_4 -алкил, халоген, етерифициран или естерифициран хидрокси, етерифициран или естерифициран меркапто, карбокси- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил- C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алканоил, стереоизомерите, стереоизомерните смеси и солите на тези съединения.

5,6,7,8-тетраhydroпроизводните на съединенията с формула Ib имат хирален въглероден атом на 6-то място. В обсега на изобретението влизат и SR- и SS-енантиомерите, както и S(RS)-рацематът.

Общите термини, използвани за съединенията с формула Ia и Ib, имат предимно следното значение:

C_1 - C_4 -алкил на мястото на R_1 и R_2 означава, например, етил, n-пропил, изопропил, n-бутил, sec-бутил или t-бутил, по-специално метил.

Халоген на мястото на R_2 е например флуор, бром, по-специално хлор.

Арил на мястото на R_2 означава например бензил.

Етерифицираният хидрокси или меркапто на мястото на R_2 е например хидрокси или меркапто, които са етерифицирани с C_1 - C_4 -алкил, например метил, етил, арил- C_1 - C_4 -алкил, като например бензил, 2-фенилетил или дифенилметил, или арил, например фенил.

Етерифицираният хидроксид или меркапто на мястото на R_2 е предимно C_1 - C_4 -алкокси, например метокси или етокси, C_1 - C_4 -алкилтио, например метилтио или етилтио, арил- C_1 - C_4 -алкилтио, например бензилтио, 2-фенилетилтио или дифенилметилтио или арилтио, например фенилтио.

Естерифицираният хидроксид или меркапто на мястото на R_2 е например хидроксид или меркапто, които са естерифицирани с ацил, например C_1 - C_4 -алканоил, например формил или ацетил.

Карбокси- C_1 - C_4 -алкил на мястото на R_2 е например карбоксиметил или 2-карбоксиетил.

C_1 - C_4 -алкоксикарбонил- C_1 - C_4 -алкил на мястото на R_2 е например метокси- или етоксикарбонилметил.

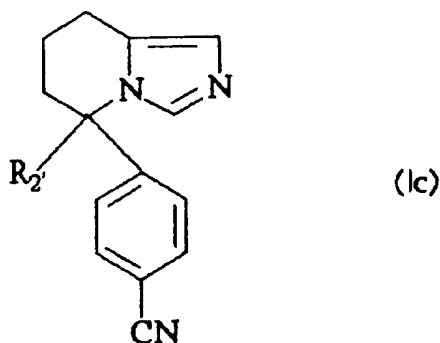
C_1 - C_4 -алканоил на мястото на R_2 е например формил, ацетил или пропионил.

Изобретението се отнася по-специално до съединенията с формула Ia, в които R_1 представлява циано, както и до техни 7,8-дихидропроизводни и техни 5,6,7,8-тетраhydroпроизводни с формула Ib, в които R_1 означава циано и R_2 означава водород, C_1 - C_4 -алкил, например метил или етил, C_1 - C_4 -алкокси, например метокси или етокси, C_1 - C_4 -алкилтио, например метилтио или етилтио, арил- C_1 - C_4 -алкилтио, например бензилтио, 2-фенилетилтио или дифенилметилтио, арилтио, например фенилтио или C_1 - C_4 -алканоил, например формил или ацетил и фармацевтично приемливите присъединителни с киселини соли на съединенията с формула Ia и Ib.

Особено предпочитани са съединенията с формула Ia, в които R_1 е циано, намиращ се предимно в пара-позиция, техните 7,8-дихидропроизводни и 5,6,7,8-тетраhydroпроизводни с формула Ib, в които R_1 има посоченото във формула Ia значение и R_2 означава водород, както и техните фармацевтично приемливи

присъединителни с киселини соли.

Изобретението се отнася предимно до съединения с формула



в която R_2' означава водород, C_1 - C_4 -алкил, например метил или етил, C_1 - C_4 -алкокси, например метокси или етокси, C_1 - C_4 -алкилтио, например бензилтио, 2-фенилетилтио или дифенилметилтио, арилтио, например фенилтио или C_1 - C_4 -алканоил, например формил или ацетил, както и техни фармацевтично приемливи присъединителни с киселини соли.

Най-предпочитано е съединението с формула Ic, в което R_2' означава водород, и неговите фармацевтично приемливи присъединителни с киселини соли.

Предпочитани съединения с формула Ia са също така тези, при които R_1 означава водород, естерифициран хидрокси, по-специално халоген или групата сулфониокси като р-толуенсулфониокси, бензенсулфониокси или мезилокси; сулфо, amino, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, например t-бутилкарбамоил или формилова група във вид на функционално производно, например хидроксииминометил; и 5,6,7,8-тетраhidропроизводните с формула Ib, в която R_1 има посоченото по-горе значение във формула Ia и R_2 означава водород, C_1 - C_4 -алкил, арил- C_1 - C_4 -алкил като бензил; халоген, етерифициран хидрокси като C_1 - C_4 -алкокси, естерифициран хидрокси като ацилокси, например C_1 - C_4 -алканоилокси; етерифициран меркапто

като C_1 - C_4 -алкилтио, арил- C_1 - C_4 -алкилтио, например бензилтио, 2-фенилетилтио или дифенилметилтио или арилтио, например фенилтио; естерифициран меркапто като ацилтио, например C_1 - C_4 -алканоилтио; карбокси- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил- C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алканоил, както и техни фармацевтично приемливи соли.

Особено предпочитани от съединенията с формули Ia и Ib са тези, в които R_1 означава халоген или карбамоил, по-специално бром.

Друго предпочитано изпълнение на изобретението са съединенията с формула Ia, в която R_1 означава водород, естерифициран хидрокси, по-специално групата сулфонилокси като *p*-толуенсулфонилокси, бензенсулфонилокси или мезилокси; сулфо, amino или формил във вид на функционално производно като хидроксииминометил; както и 5,6,7,8-тетрахидропроизводни с формула Ib, в които R_1 има посоченото във формула Ia значение и R_2 означава водород; или в които R_1 е водород, естерифициран хидрокси, по-специално халоген или групата сулфонилокси като *p*-толуенсулфонилокси, бензенсулфонилокси или мезилокси; сулфо, amino, карбокси във вид на функционално производно като карбамоил, нисш алкилкарбамоил, например *t*-бутилкарбамоил, формил или формилова група във вид на функционално производно, например хидроксииминометил, и R_2 означава C_1 - C_4 -алкил, арил- C_1 - C_4 -алкил, халоген, етерифициран или естерифициран хидрокси, етерифициран или естерифициран меркапто, карбокси- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил- C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алканоил, и фармацевтично приемливите соли на тези съединения.

Предпочитаните съединения съгласно изобретението са тези, в които заместителят $C_6H_4-R_1$ е прикрепен в позиция 5 или 7 на

бицикличната система, като особено значение имат тези съединения, в които заместителят $C_6H_4-R_1$ е прикрепен в позиция 5. В съединенията съгласно изобретението заместителят R_1 е прикрепен предимно в пара- или в метапозиция, по-специално в парапозиция на фениловия пръстен. Числото n в съединенията с формула I* е предимно 1, 2 или 3, по-специално 1 или 2, най-вече 2. От съединенията съгласно изобретението ароматните, например с формула I или Ia, се предпочитат във вид на съответните 7,8-дихидропроизводни. Най-предпочитани са съединенията с напълно хидрогениран пръстен, например съединенията с формула I* или Ib.

Предпочитаните съединения съгласно изобретението са преди всичко тези, описани в примерите, както и техните присъединителни с киселини соли, фармацевтичните препарати, които съдържат тези съединения, както и тяхната употреба като фармацевтични средства и като изходни вещества за приготвяне на фармацевтични състави.

Съединенията с формула I или I*, включително съединенията с формула Ia и Ib, се получават по познат метод, предимно чрез редуциране на съединение с формула I или негово 7,8-дихидропроизводно до съответното 5,6,7,8-тетрахидропроизводно с формула I*, евентуално с едновременно редуциране на заместителите R_1 и/или R_2 до други групи R_1 и/или R_2 ; и/или по желание превръщане на полученото съединение в друго съединение съгласно изобретението, и/или превръщане на получената сол в свободно съединение или в друга сол, и/или превръщане на свободното съединение в сол, и/или разделяне на получената смес от изомери или рацемати във вид на отделни изомери или рацемати, и/или разделяне на енантиомерната смес като рацемат във вид на оптични изомери.

Съединенията с формула Ia и Ib се получават предимно чрез редуциране на съединение с формула Ia или негово 7,8-дихидропроизводно с водород в присъствие на катализатор за хидрогениране до съответното 5,6,7,8-тетрахидропроизводно с формула Ib и/или по желание превръщане на полученото съединение в друго съединение съгласно изобретението, и/или превръщане на получената сол в свободно съединение или в друга сол, и/или превръщане на съдържащото солеобразуваща група съединение в сол, и/или разделяне на рацемичната смес във вид на отделни енантиомери.

Съединението с формула I или Ia или неговите 7,8-дихидропроизводни може да се превърне в по-нататък хидрогенирани производни с формула I*, например в съответните 5,6,7,8-тетрахидропроизводни с формула Ib, чрез редукция, например с водород, в присъствие на катализатор за хидрогениране, например платина или паладий в кисела среда, например в присъствието на минерална киселина, по-специално солна киселина, или в присъствието на паладий върху въглен при атмосферно налягане в инертен разтворител, например етанол или етилацетат.

Солите на съединенията съгласно изобретението могат да се приготвят по известен начин. Те могат да се получат например съгласно описаните в примерите методи. Присъединителните с киселини соли на съединенията съгласно изобретението се получават по обичайния начин, например третиране на свободното съединение с киселина или подходящ анионообменен реактив. Солите могат да се превърнат в свободни съединения по обичайния начин, например чрез третиране на присъединителната с киселина сол с подходящо базично средство, например алкохолат, по-специално t-бутоксид. От друга страна, съединенията

съгласно изобретението, които съдържат киселинни групи, например карбокси, могат да се превърнат в соли по известен начин чрез третиране с база, например алкална основа или алкоксид, алкална или алкалоземна сол, като например натриев бикарбонат, амоний или подходящ органичен амин. Свободните съединения могат да се получат чрез третиране на солите с киселина. Като се има предвид тясната връзка между свободните съединения и намиращите се във вид на соли съединения, при споменаване на някое съединение в описанието трябва да се разбира и съответната сол, при условие, че това е възможно или целесъобразно за дадения случай.

В зависимост от избора на изходните материали и методи новите съединения могат да се намират във вид на един от възможните изомери или във вид на техни смеси. Това зависи, например, от наличието на хирални атоми като оптични изомери подобно на антиподите или като смеси от оптични изомери, каквито са рацематите или смесите на диастереомерите.

Получаващите се смеси от диастереомери могат да се разделят на базата на техните физико-химични различия на компонентите и това може да стане например чрез хроматография и/или фракционна кристализация.

Получените рацемати могат да се разделят по-нататък във вид на оптични антиподи по известни методи, например чрез хроматография с помощта на оптично активна неподвижна фаза, чрез рекристализация от оптично активен разтворител, с помощта на микроорганизми или чрез взаимодействие на киселинния междинен продукт или краен продукт с оптично активна база, която образува соли с рацемична киселина, и разделяне на получените соли по този начин, например на базата на тяхната различна разтворимост, при което се получават диастереоизомери,

от които могат да се освободят антиподите под действието на подходящи агенти. Базичните рацемични продукти могат да се разделят по този начин във вид на антиподи, например чрез отделяне на техните диастереоизомерни соли, например чрез фракционна кристализация от d- или l-тартарати.

Посочените реакции се осъществяват по стандартни методи в присъствие или отсъствие на разредители, предимно такива, които са инертни към реактивите и са техни разтворители, катализатори, кондензиращи средства и други агенти, и/или в инертна атмосфера, при ниска температура, стайна температура или повишена температура, например при температура от -20 до 200°C, предимно при точката на кипене на използвания разтворител, при нормално или повишено налягане. Предпочитаните разтворители, катализатори, както и реакционните условия са посочени в примерите.

Съединенията, включително техните соли, могат да се получат също така във вид на техни хидрати или да включват други разтворители, които се използват за кристализация.

Изобретението обхваща всички варианти на описаните процеси, в които желаният междинен продукт се използва като изходен материал и след това се осъществяват останалите етапи, или при които процесът се прекъсва в която и да е фаза, или при които изходните материали се образуват при условията на реакцията, или при които реакционните компоненти се използват във вид на техни соли или оптично чисти антиподи. За реакциите трябва да се използват предимно тези изходни материали, които водят до образуване на посочените съединения. Изобретението се отнася също така до новите изходни материали и процесите за тяхното получаване.

Съединенията съгласно изобретението имат ценни

фармакологични свойства: те потискат ароматазната активност в топлокръвните животни, включително в човека. Така например тези съединения потискат метаболитното превръщане на андрогените в естрогени. Съединенията с формули I или I* са полезни например за лечение на гинекомастия, т.е. развитие на женска гърда или гърди у мъжа, чрез потискане на ароматазата на стероидите у мъже, които са склонни към това. Освен това съединенията с формули I и I* са полезни например при третиране на естрогенно обусловени болести, включително естрогенно обусловения злокачествен тумор в гърдите, по-специално у жените след окончателно прекратяване на менструацията, чрез потискане на синтезирането на естрогени. Тези ефекти могат да се наблюдават при опити *in vitro* и *in vivo* с животни, предимно млекопитаещи животни като морски свинчета, мишки, плъхове, котки, кучета или маймуни.

Потискането на ароматазната активност *in vitro* може да се демонстрира, например, чрез прилагане на описаната в J. Biol. Chem. 249, 5364, 1974 методика. Освен това дозите IC₅₀ по отношение на потискането на ароматазната активност могат да се определят например чрез проучвания на ензимната кинетика *in vitro* относно потискането на превръщането на 4-¹⁴C-андростендиона в 4-¹⁴C-естерон в човешките плацентни микростоми. Стойностите на IC₅₀ за съединенията съгласно изобретението са от 10⁻⁶ до 10⁻⁹ мол/литър.

Потискането на ароматазната активност *in vivo* може да се демонстрира например чрез намаляване на степента на овулиране в естроген в женски плъхове, които предварително са инжектирани със серумен гонадотропин от бременни кобили, два дни по-късно с човешки гонадотропин, след това третирани през устата със съединение съгласно изобретението и един час по-

фармакологични свойства: те потискат ароматазната активност в топлокръвните животни, включително в човека. Така например тези съединения потискат метаболитното превръщане на андрогените в естрогени. Съединенията с формули I или I' са полезни например за лечение на гинекомастия, т.е. развитие на женска гърда или гърди у мъжа, чрез потискане на ароматазата на стероидите у мъже, които са склонни към това. Освен това съединенията с формули I и I' са полезни например при третиране на естрогенно обусловени болести, включително естрогенно обусловения злокачествен тумор в гърдите, по-специално у жените след окончателно прекратяване на менструацията, чрез потискане на синтезирането на естрогени. Тези ефекти могат да се наблюдават при опити *in vitro* и *in vivo* с животни, предимно млекопитаещи животни като морски свинчета, мишки, плъхове, котки, кучета или маймуни.

Потискането на ароматазната активност *in vitro* може да се демонстрира, например, чрез прилагане на описаната в J. Biol. Chem. 249, 5364, 1974 методика. Освен това дозите IC₅₀ по отношение на потискането на ароматазната активност могат да се определят например чрез проучвания на ензимната кинетика *in vitro* относно потискането на превръщането на 4-¹⁴C-андростендиона в 4-¹⁴C-естерон в човешките плацентни микрозоми. Стойностите на IC₅₀ за съединенията съгласно изобретението са от 10⁻⁶ до 10⁻⁹ мол/литър.

Потискането на ароматазната активност *in vivo* може да се демонстрира например чрез намаляване на степента на овулиране в естроген в женски плъхове, които предварително са инжектирани със серумен гонадотропин от бременни кобили, два дни по-късно с човешки гонадотропин, след това третирани през устата със съединение съгласно изобретението и един час по-

късно - с андростендион. Минималната ефективна доза на съединенията съгласно изобретението е от 0,01 до 10 мг/кг или по-малко. Антитуморната активност, по-специално при естрогенно обусловени тумори, може да се демонстрира *in vivo* например при индуцирани с DMBA тумори в гърдата на женски плъхове. Съединенията съгласно изобретението причиняват почти пълно изчезване или потискат появата на нови тумори при дневни дози от 1 до 20 мг/кг или по-малко, приети през устата.

Съединенията съгласно изобретението са ефективни ароматазни инхибитори *in vitro* и *in vivo*, но те нямат активност да отцепват холестероловата странична верига *in vivo*, тъй като не предизвикват адrenalна хипертрофия, установено чрез анализ на ендокринния орган.

Благодарение на своите фармакологични свойства като ароматазни инхибитори съединенията съгласно изобретението могат да се използват като лекарствени средства, например във вид на фармацевтични състави, за лечение на хормонални заболявания, например естрогенно обусловени тумори, по-специално злокачествени тумори в гърдите и други аномалии, например гинекомастия в топлокръвни животни, включително в човека. Новите съединения обаче са ценни също така като междинни продукти за получаване на други фармацевтично активни съединения.

Като ароматазни инхибитори се използват предимно съединения с формула I, в която R₁ представлява водород, нисш алкил, нисш алкил, заместен с хидрокси, нисш алкокси, нисш алканоилокси, нисш алканоил, amino, нисш алкиламино, ди-нисш алкиламино, халоген, сулфо, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил или циано; нитро, халоген, хидрокси, нисш алкокси, нисш алканоилокси, фенилсулфонилокси, нисш алкилсулфонил-

окси, меркапто, нисш алкилтио, нисш алкилсулфинил, нисш алкилсулфонил, нисш алкилтио, amino, нисш алкиламино, ди-нисш алкиламино, нисш алкиленамино, N-морфолин, N-тиоморфолин, евентуално заместен в позиция 4 с нисш алкил-N-пиперазин, три-нисш алкиламоний, сулфо, нисш алкоксисулфонил, сулфамоил, нисш алкилсулфамоил, ди-нисш алкилсулфамоил, формил; имино-метил, евентуално N-заместен хидрокси, нисш алкокси, нисш алканойлокси, нисш алкил, фенил или amino; C₂-C₇-алканойл, бензоил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш алкилкарбамоил, циано, 5-тетразолил, евентуално заместен с нисш алкил 4,5-дихидро-2-оксазолил или хидроксикарбамоил; и R₂ представлява водород, нисш алкил, фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбамоил-нисш алкил, халоген, хидрокси, нисш алкокси, нисш алканойлокси, меркапто, нисш алкилтио, фенил-нисш алкилтио, фенилтио, нисш алканойлтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил или нисш алканойл; тези 7,8-дихидропроизводни или съединения с формула I*, в която n означава 0, 1, 2, 3 или 4 и R₁ и R₂ имат посочените във формула I значения, като фенилната част на радикалите фенилсулфонилокси, фенилиминометил, бензоил, фенил-нисш алкил, фенил-нисш алкилтио и фенилтио може да бъде незаместена или заместена с нисш алкил, нисш алкокси или халоген, и в съединенията с формула I* е възможно двата заместителя C₆H₄-R₁ и R₂ да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на наситения пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, стереоизомерни смеси или соли на тези съединения.

Като ароматазни инхибитори се предпочитат съединенията с формула I, в която R₁ означава нисш алкил, нисш алкил, заместен

с хидрокси, амино, ди-нисш алкиламино с 1 до 5 флуорни атома, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил или циано; нитро, халоген, хидрокси, нисш алкокси, амино, нисш алкиламино, ди-нисш алкиламино, сулфат, сулфамил, формил, иминометил; иминометил, заместен с хидрокси, нисш алкокси, нисш алканаилокси, нисш алкил или фенил; карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш алкилкарбамоил или циано; и R_2 означава водород, нисш алкил, нисш алкокси или халоген; или съединенията с формула I*, в която n означава 1, 2 или 3, R_1 има посоченото във формула I значение и R_2 представлява водород, нисш алкил, фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, халоген, нисш алкокси, нисш алкилтио, фенил-нисш алкилтио, фенилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил или нисш алканаил, като в съединението с формула I* е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на наситения пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, стереоизомерни смеси или фармацевтично приемливи соли на същите.

Като ароматазни инхибитори се използват по-специално съединенията с формула I, в която R_1 означава нисш алкил, хидрокси-нисш алкил, халоген, амино, формил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил N-нисш алкилкарбамоил или циано и R_2 означава водород; или съединенията с формула I*, в която n означава 1, 2 или 3; R_1 има посоченото във формула I значение и R_2 означава водород, нисш алкилтио, нисш алкоксикарбонил, фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил или нисш алкоксикарбонил-нисш алкил; като в съединението с формула I* е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на наситения пръстен заедно

към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, стереоизомерни смеси или фармацевтично приемливите им соли.

Изобретението се отнася също така до фармацевтични състави, съдържащи съединение с формула I, в която R_1 означава водород, нисш алкил; заместен нисш алкил, с изключение на хидроксиметил; нитро, халоген, свободен, етерифициран или естерифициран хидрокси, свободен, етерифициран или оксиетерифициран или естерифициран меркапто, незаместен, еднозаместен или двузаместен амино, амоний, свободен или функционално модифициран сулфо, функционално модифициран формил или C_2-C_{20} -ацил и R_2 представлява водород, нисш алкил, заместен нисш алкил, халоген; свободен, етерифициран или естерифициран хидрокси; свободен, етерифициран, оксиетерифициран или естерифициран меркапто, свободен или функционално модифициран карбокси или ацил; 7,8-дихидропроизводно на това съединения или такова 7,8-дихидропроизводно, в което R_1 означава свободен или функционално модифициран карбокси, формил или хидроксиметил и R_2 има посоченото във формула I значение; или съединение с формула I*, в която p означава 0, 1, 2, 3 или 4; R_1 има посоченото във формула I значение, като R_1 може да бъде свободен или функционално модифициран карбокси, формил или хидроксиметил, ако p представлява числото 0, 1, 3 или 4; и R_2 има посоченото във формула I значение; като в съединението с формула I* е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, стереоизомерна смес или техни соли.

Изобретението се отнася по-специално до фармацевтични

състави, съдържащи съединение с формула I, в която R_1 означава водород, хидрокси, меркапто или нисш алкил, заместен с нисш алкокси, нисш алканойлокси или халоген; и R_2 означава водород, нисш алкил, нисш алкокси или халоген; или съединение с формула I*, в която n означава числото 2, R_1 има посоченото във формула I значение и R_2 представлява халоген, нисш алкил, фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, нисш алкокси, водород, нисш алкилтио, фенил-нисш алкилтио, фенилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил или нисш алканойл, като в съединението с формула I* е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, стереоизомерни смеси или фармацевтично приемливи техни соли.

Изобретението се отнася и до фармацевтични състави за ентерално и парентерално приемане, които съдържат терапевтично ефективно количество от съединение съгласно изобретението, евентуално заедно с фармацевтично приемлив носител или смес от носители. Като носители се използват твърди или течни неорганични или органични вещества. Подходящи състави от единични дози, по-специално за приемане през устата, например дражета, таблетки или капсули, съдържат предимно от 5 до 100 мг, най-вече от 10 до 50 мг от съединението съгласно изобретението или негова фармацевтично приемлива сол, заедно с фармацевтично приемливи носители.

Дневните дози на съединенията съгласно изобретението са от 0.1 до 100 мг/кг, предимно от 0.5 до 50 мг/кг телесно тегло за топлокръвните животни в зависимост от вида, възрастта, индивидуалното състояние и начина на употреба. За парентерално приемане, като например мускулни или подкожни инжекции или

венoзни инфузии, дозите в тези граници обикновено са по-малки от дозите за ентeрална употреба, например за ректално приемане. Съединенията съгласно изобретението се приемат орално или ректално предимно в единични дози като таблетки, дражета, капсули или свещички. Те се приемат също така парентерално във вид на разтвори за инжекции, емулсии или суспензии или разтвори за инфузии.

Подходящи носители са в частност пълнителите като захари, например лактоза, захароза, манитол или сорбитол, целулозни препарати и/или калциеви фосфати, например трикалциев фосфат или калциев дифосфат, а също така и свързващи вещества като нишестена паста, например царевично, пшенично, оризово или картофено нишесте, желатин, трагахант, метилцелулоза и/или по желание дезинтегратори като посочените нишестета, също така карбоксиметилнишесте, поливинилпиролidon, агар, алгинова киселина или нейни соли, например натриев алгинат. Спомагателни материали са по-специално пластификаторите и мазилните вещества, например силициев диоксид, талк, стеаринова киселина и/или полиетиленгликол. Ядрата на дражетата се снабдяват с подходящи покрития, устойчиви на действието на стомашния сок, при което се използват концентрирани захарни разтвори, които могат да съдържат гума арабикум, талк, поливинилпиролidon, полиетиленгликол и/или титанов диоксид, разтвор от шеллак в подходящи органични разтворители или смеси от разтворители за приготвяне на покрития, които са устойчиви на действието на стомашния сок, разтвори на подходящи целулозни състави като ацетилцелулозен фталат или хидроксипропил-метилцелулозен фталат. Към покритията на таблетките или дражетата могат да се добавят багрила, например за идентифициране или като указание за различни дози на активното

вещество.

Други фармацевтични състави за приемане през устата са напълнените сухи капсули от желатин и твърдите затворени капсули, състоящи се от желатин и пластификатор като глицерин или сорбитол. Сухите капсули съдържат активното вещество във вид на гранули, например смеси с пълнители като лактоза, свързващи вещества като нишестета и/или пластификатори като талк или магнезиев стеарат и също така евентуално стабилизатори. В твърдите капсули активното вещество е предимно разтворено или суспендирано в подходящи течности като масла, парафиново масло или течни полиетиленгликоли, към които могат да се добавят също така стабилизатори.

Подходящи фармацевтични състави за ректална употреба са например свещичките, които се състоят от комбинация на активното вещество с основа за свещички. Примери за подходящи основи за тази цел са естествените или синтетичните триглицериди, парафин, полиетиленгликоли и висши алкохоли. Могат да се използват също така желатинови ректални капсули, които съдържат комбинация от активно вещество като основен материал. Подходящи основни материали са например течни триглицериди, полиетиленгликоли и парафини.

Особено подходящи форми за дозировка при парентералното приемане са суспензиите от активно вещество във вид на съответни разтвори или суспензии за инжекции, за които се използват подходящи липофилни разтворители или добавки като мастни масла, например сусамово масло или синтетични мастнокисели естери, например етилолеат или триглицериди, или водни суспензии за инжектиране или разтвори, които съдържат вещества, повишаващи вискозитета, например натриева карбоксиметилцелулоза, сорбитол и/или декстран, и евентуално

стабилизатори.

Фармацевтичните състави съгласно изобретението се приготвят по известен начин, например смесване, гранулиране, подготовка, разтваряне или лиофилизиране. Така например фармацевтичните състави за орална употреба могат да се получат чрез комбиниране на активното вещество с твърд носител, евентуално гранулиране на получената смес и преработка на сместа от гранулати по желание или при необходимост след добавка на подходящи спомагателни вещества, при което се получават таблетки или ядра за дражета.

Следващите примери илюстрират изобретението, без да го ограничават. Терминът "части" означава тегловни части. Ако не е отбелязано нещо друго, изпаряването винаги се извършва при намалено налягане, предимно между 20 и 130 милибара.

Примери за получаване

Пример 1. 5-(p-толил)-5,6,7,8-тетрахидроимидазо[1,5-a]-
пиридинхидрохлорид

Разтвор от 0,36 г 5-(p-хидроксиметилфенил)-имидазо[1,5-a]-пиридин в 25 мл етанол и 6,4 мл концентрирана солна киселина се хидрогенират с 0,15 г 10% паладий върху въглен при налягане на водорода 2,76 бара и температура 60°C в течение на четири часа. Реакционната смес се филтрира, след това се изпарява и остатъкът се разпределя между метиленхлорид и разтвор от натриев бикарбонат. Органичната фаза се суши върху натриев сулфат, изпарява се до получаване на масло и последното се пречиства чрез препаративна тънкослойна хроматография върху силикагел с етилацетат. Хидрохлоридната сол се приготвя в ацетон с 1,1 молеквивалента етерна солна киселина, при което се получава посоченото в заглавието съединение, т.т. 173-175°C.

Пример 2. 5-(p-цианофенил)-имидазо[1,5-a]пиридин

Разтвор от 0,1 г 5-(*p*-*t*-бутиламинокарбонилфенил)-имидазо[1,5-*a*]пиридин в 3 мл толуен се обработва с 40 мкл фосфорен оксихлорид при 90°C за пет часа. Разтворителят се изпарява и остатъкът се разтваря в 30 мл хлороформ при 0°C. Прибавя се охладен в лед амонячен разтвор и органичната фаза се отделя, суши се върху натриев сулфат и се изпарява. Остатъкът се хроматографира върху силициев диоксид с етилацетат, при което се получава посоченото в заглавието съединение, т.т. 117-118°C.

Пример 3. 5-(*p*-етоксикарбонилфенил)-имидазо[1,5-*a*]-
пиридин

Разтвор от 9,8 г 2-(*p*-етоксикарбонилфенил)-6-формиламино-етилапиридин и 11,15 г фосфорен оксихлорид в 26 мл толуен се загрява до 90°C в течение на 15 часа. Разтворителят се изпарява и остатъкът се внася в 50 мл метиленхлорид, охлажда се до 0°C и се алкализира с охладен в лед амонячен разтвор в излишък. Органичната фаза се отделя и се пропуска през 100 г силикагел с етилацетат като елуент, при което след кристализация се получава посоченото в заглавието съединение, т.т. 118-119°C.

Получаване на изходните материали:

а) 6-циано-2-(*p*-етоксикарбонилфенил)-пиридин

8,9 г 40%-на пероцетна киселина се прибавя на капки към 14,08 г 2-(*p*-етоксикарбонилфенил)-пиридин, така че температурата на реакцията да бъде от 60 до 85°C. След изчерпване на добавката реакционната смес се загрява при 90°C за три часа и се оставя да се охлади до стайна температура. Излишната пероцетна киселина се разлага с воден разтвор на натриев сулфит. Разтворителят се изпарява, остатъкът се внася в метиленхлорид и се филтрира през целит. След изпаряването се получава 2-(*p*-етоксикарбонилфенил)-пиридин-II-оксид, който се обработва с 8,66 г диметилсулфат в 62 мл толуен при температура 90°C в течение

на три часа. Разтворителят се изпарява и остатъкът се разтваря в охладена с лед смес от 8 мл вода и 9,3 мл 1-нормална натриева основа. Прибавя се бавно разтвор от 13,64 г калиев цианид в 10 мл вода и реакционната смес се държи 24 часа при 0°C. След екстракция с метиленхлорид, сушене върху натриев сулфат и изпаряване на разтворителя се получава посоченото в заглавието съединение "а". Инфрачервен спектър (CH_2Cl_2) 2200 cm^{-1} .

б) 6-аминометил-2-(*p*-етоксикарбонилфенил)-пиридин

16,23 г 6-циано-2-(*p*-етоксикарбонилфенил)-пиридин се хидрогенира при атмосферно налягане в 254 мл метанол с 12,9 мл концентрирана фосфорна киселина и 2,63 г 10%-ен паладий върху въглен, докато се изразходват 2 молеквивалента водород. Прибавят се 6,9 г натриев метоксид и катализаторът се филтрира. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в 20 мл метиленхлорид и солите се отстраняват чрез филтриране. След изпаряване на разтворителя се получава твърдо вещество, което се прекристализира от хлороформ и се получава посоченото в заглавието съединение, т.т. 141-143°C.

с) 2-(*p*-етоксикарбонилфенил)-6-формиламинометилпиридин

Разтвор от 0,76 г 6-аминометил-2-(*p*-етоксикарбонилфенил)-пиридин в 10 мл мравчена киселина се загрява при 90°C за 15 минути. Реакционната смес се охлажда до 0°C, алкализира се с излишък на амонячен разтвор и се екстрахира с хлороформ. Органичните извлеци се сушат и се изпаряват, при което се получава посоченото в заглавието съединение "с", което се прекристализира от толуен, т.т. 119,5-120,5°C.

Пример 4. 5-(*p*-карбоксифенил)-имидазо[1,5-*a*]пиридин

Разтвор от 1,18 г 5-(*p*-етоксикарбонилфенил)-имидазо[1,5-*a*]пиридин в 10 мл етанол и 14 мл 1-нормален разтвор на натриева основа се загряват под обратен хладник за три часа, охлаждаат се и

се изпаряват. Остатъкът се разпределя между вода и етилацетат. Водната фаза се отделя и рН се довежда до 5,0. Твърдото вещество се филтрира, промива се с вода, суши се и се получава посоченото в заглавието съединение, т.т. 308-310°C (разлагане).

Пример 5. 5-(p-t-бутиламинокарбонилфенил)-имидазо-
[1,5-a]пиридин

Към суспензия от 0,4 г 5-(p-карбоксифенил)-имидазо[1,5-a]-пиридин в 40 мл метиленхлорид се добавят при стайна температура и в атмосфера на азот 30 мкл N,N-диметилформаид и след това 0,16 мл оксалилхлорид. Реакционната смес се бърка, докато се отделя газ, и се прибавя на капки 0,46 мл t-бутиламин. Бъркането се прекъсва след 90 минути и се добавя 10 мл наситен разтвор на натриев бикарбонат. Органичният слой се отделя, суши се върху натриев сулфат и се изпарява, при което се получава посоченото в заглавието съединение, т.т. 128-131°C.

Пример 6. 5-(p-цианофенил)-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-
[1,5-a]пиридинхидрохлорид

Разтвор от 1,13 г 5-(p-карбамоилфенил)-5,6,7,8-тетрахидроимидазо[1,5-a]пиридин и 1,0 мл фосфорен оксихлорид в 30 мл хлороформ се загрява на обратен хладник за 15 часа, след това се охлажда и се изпарява с толуен. Полученото масло се разтваря в 30 мл метиленхлорид, охлажда се до 0°C и се прибавят 30 мл охладен в лед 50% амонячен разтвор. Органичната фаза се отделя, суши се и се изпарява, докато се получи масло. След филтриране през 20 г силикагел с етилацетат се получава посоченото в заглавието свободно съединение, което се разтваря в 20 мл ацетон и се обработва с 1,2 мл 3-нормална солна киселина в етер. Получава се хидрохлоридът на съединението, т.т. 209-210°C.

Пример 7. 5-(p-хидроксиметилфенил)-имидазо[1,5-a]-
пиридин

Разтваря се 1 г 5-(*p*-етоксикарбонилфенил)-имидазо[1,5-*a*]-пиридин в 26 мл метиленхлорид при -78°C , в атмосфера на азот и на капки се прибавят 6,6 мл диизобутиламониев хидрид (11,4 милимола) в толуен. След разбъркване в течение на един час се добавят 1,5 мл метанол, банята за охлаждане се отстранява и се прибавят 15 мл вода. Получената сол се филтрира, органичната фаза се суши върху натриев сулфат и се изпарява, при което се получава посоченото в заглавието съединение, т.т. $137-138^{\circ}\text{C}$.

Пример 8. 5-(*p*-цианофенил)-7,8-дихидроимидазо[1,5-*a*]-пиридин

Разтвор от 0,24 г 1-(*p*-цианофенилметил)-6-(2-формилетил)-1*H*-имидазол в 10 мл безводен етанол се загрява на обратен хладник и в атмосфера на азот за два часа с 20 мг калиев *t*-бутоксид, охлажда се и се изпарява, при което се получава посоченото в заглавието съединение.

Получаване на изходния материал:

а) 1-(*p*-цианофенилметил)-5-(2-формилетил)-1*H*-имидазол

Разтвор от 0,14 мл диметилсулфоксид в 5 мл метиленхлорид се охлажда до -78°C в атмосфера от азот и се прибавя на капки 0,1 мл оксалилхлорид. След 30 минути се прибавят бавно разтвор от 0,24 г 1-(*p*-цианофенилметил)-5-(3-хидроксипропил)-1*H*-имидазол в 1 мл метиленхлорид и 0,2 мл диметилсулфоксид. Реакционната смес се бърка при -78°C два часа и се прибавя бавно 1 мл триетиламин. Реакционната смес се оставя, докато температурата и стане равна на стайната, разрежда се с 30 мл метиленхлорид и се промива трикратно с 10 мл вода. Органичната фаза се суши върху натриев сулфат и се изпарява, при което се получава посоченото в заглавието съединение "а" във вид на масло, ядреномагнитен резонанс (60 MHz): 5,15 (с, 2H), 9,65 (с, 1H).

Пример 9. 5-(*p*-цианофенил)-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-

[1,5-a] пиридин

Разтвор от 1,6 г 5-(p-цианофенил)-7,8-дихидроимидазо[1,5-a]-пиридин в 50 мл етилацетат се хидрогенира при атмосферно налягане с 0,2 г 5% паладий върху въглен, докато се погълне теоретичното количество водород. Катализаторът се филтрира и разтворителят се изпарява, при което се получава посоченото в заглавието съединение, т.т. 117-118°C.

Пример 10. 5-(p-цианофенил)-5,6,7,8-тетраhydroимидазо-
[1,5-a]пиридин.

Разтвор от 54 мг 5-(p-цианофенил)-имидазо[1,5-a]пиридин-хидрохлорид в 5,0 мл метанол се хидрогенира при стайна температура и атмосферно налягане, в течение на 30 минути с 0,1 г 10% паладий върху въглен. Катализаторът се филтрира и се прибавят 0,21 мл 1-нормална натриева основа. Филтратът се изпарява, внася се в 10 мл метилхлорид и се филтрира през целит. При изпаряване се получава масло, което се хроматографира върху силикагел с етилацетат. Получава се посоченото в заглавието съединение, т.т. 117-118°C.

Пример 11. 5-(p-цианофенил)-5,6,7,8-тетраhydroимидазо-
[1,5-a]пиридин

Смес от 85 мг 5-(p-бромфенил)-5,6,7,8-тетраhydroимидазо-
[1,5-a]пиридин и 74 мг меден цианид в 1 мл N,N-диметилформамид се загрява до 120°C в атмосфера от азот в течение на 11 часа. Реакционната смес се охлажда, разрежда се с 10 мл вода и се екстрахира с етилацетат. Органичните извлеци се сушат върху натриев сулфат и се изпаряват. Полученото масло се хроматографира върху силикагел с етилацетат, при което се получава посоченото в заглавието съединение, т.т. 117-118°C.

Пример 12. 5-(p-цианофенил)-5,6,7,8-тетраhydroимидазо-
[1,5-a]пиридин

Разтвор от 2,01 г 5-(p-формилфенил)-5,6,7,8-тетрахидроимидазо[1,5-a]пиридин и 0,96 г азотоводородна киселина в 30 мл бензен се поддържа при стайна температура чрез външно охлаждане, докато се добави на капки 0,8 мл концентрирана сярна киселина. Реакционната смес се бърка два часа и се неутрализира. Органичната фаза се отделя, суши се върху натриев сулфат и се изпарява, при което във вид на масло се получава посоченото в заглавието съединение, което се хроматографира върху силикагел с етилацетат.

Пример 13. 5-(p-цианофенил)-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-
[1,5-a]пиридин

Разтвор от 2,13 г 5-(p-аминофенил)-5,6,7,8-тетрахидроимидазо[1,5-a]пиридин в 4 мл концентрирана солна киселина и 10 мл вода се охлажда в ледена баня и се прибавя бавно разтвор от 0,78 г натриев нитрит в 2 мл вода. С помощта на делителна фуния разтворът се прибавя на капки към охладен с лед разтвор от 3,0 г меден цианид в 10 мл вода, като температурата се поддържа между 30 и 40 °С. След това реакционната смес се загрява в кипяща баня за един час, охлажда се и рН се довежда до 9,0. Органичните извлеци се сушат върху натриев сулфат, изпаряват се и полученият остатък се хроматографира върху силикагел с етилацетат, при което се получава посоченото в заглавието съединение.

Пример 14. Разтвор от 0,21 г 5-(4-цианофенил)-6-етокси-карбонилметил-5,6,7,8-тетрахидро-имидазо[1,5-a]пиридинхидрохлорид в 1,2 мл етанол и 1,2 мл 1-нормална натриева основа се бърка при стайна температура 15 часа, изпарява се и остатъкът се разтваря във вода. Водната фаза се екстрахира с етилацетат, чието рН е доведено до 2, екстрахира се повторно, неутрализира се и се изпарява. Остатъкът се стрива с тетрахидрофуран. Органичната

фаза се обработва с етерна солна киселина и се получават 0,12 г 5-(4-цианофенил)-6-карбоксиметил-5,6,7,8-тетрахидроимидазо[1,5-а]-пиридин, т.т. 209-211°C.

Пример 15. 7-(p-цианофенил)-5,6,7,8-тетрахидроимидазо[1,5-а]пиридинхидрохлорид с т.т. 253-254°C се получава по сходен начин и последователност на превръщанията от 4-(p-етоксикарбонилфенил)пиридин.

Пример 16. Аликвотни части от по 20 мг рацемичен 5-(p-цианофенил)-5,6,7,8-тетрахидроимидазо[1,5-а]пиридинхидрохлорид се нанасят върху колони 4,6 x 250 мм от свързан с β -циклодекстрин силикагел и се елуират със смес от вода и метанол в съотношение 7:3 със скорост 0,8 мл/минута. Отделните фракции се изпаряват под вакуум и се получават:

(-)-5-(p-цианофенил)-5,6,7,8-тетрахидроимидазо[1,5-а]пиридин

$(\alpha)_D^{25} - 89,2^\circ$ и

(+)-5-(p-цианофенил)-5,6,7,8-тетрахидроимидазо[1,5-а]пиридин

$(\alpha)_D^{25} + 85,02^\circ$.

Двете съединения се разтварят поотделно в ацетон и се обработват с 1 молеквивалент етерна солна киселина, при което се получават хидрохлоридите с т.т. 82-83°C (аморфен) и съответно с т.т. 218-220°C.

Пример 17. По аналогичен начин както в горните примери се получават следните съединения:

5-(m-цианофенил)-5,6,7,8-тетрахидроимидазо[1,5-а]пиридин,

5-(o-цианофенил)-5,6,7,8-тетрахидроимидазо[1,5-а]пиридин,

5H-5-(3-цианофенил)-6,7-дихидропироло[1,2-с]имидазол,

5H-5-(2-цианофенил)-6,7-дихидропироло[1,2-с]имидазол,

5-(m-цианофенил)-имидазо[1,5-а]пиридин,

5-(o-цианофенил)-имидазо[1,5-а]пиридин,

6-(p-цианофенил)-5,6,7,8-тетрахидроимидазо[1,5-а]пиридин,

Пример 18. Получаване на 10 000 таблетки, всяка от които съдържа 10 мг активно вещество.

Състав:

5-(p-цианофенил)-5,6,7,8-тетрахидро- имидазо[1,5-a]пиридин.	100,00 г
Лактоза	2535,00 г
Царевично нишесте	125,00 г
Полиетиленгликол 6000	150,00 г
Магнезиев стеарат	40,00 г
Пречистена вода	колкото е необходимо

Всички прахообразни компоненти се пресяват през сито с отвори 0,6 мм. След това с помощта на подходящ смесител се смесват активното вещество, лактозата, магнезиевият стеарат и половината от нишестето. Останалата половина от нишестето се суспендира в 65 мл вода и суспензията се добавя към кипящ разтвор от полиетиленгликол в 260 мл вода. Образованата паста се добавя към прахообразните вещества и се гранулира при необходимост с допълнително количество вода. Гранулатът се суши през нощта при 35 °С, разтрошава се върху сито с отвори 1,2 мм и се пресова във вид на таблетки.

По аналогичен начин се приготвят таблетки, съдържащи други съединения, които са описани и дадени тук за пример.

Пример 19. Приготвяне на 1000 капсули, всяка от които съдържа по 20 мг активно вещество.

Състав

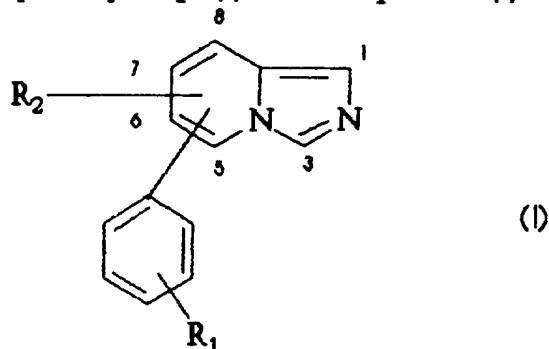
5-(p-цианофенил)-5,6,7,8-тетрахидро- имидазо[1,5-a]пиридин	20,0 г
Лактоза	207,0 г
Модифицирано нишесте	80,0 г
Магнезиев стеарат	3,0 г

Всички прахообразни компоненти се пресяват през сито с отвори 0,6 мм. След това активното вещество се внася в подходящ смесител и се смесва първо с магнезиев стеарат, след това с лактоза и нишесте, докато се получи хомогенна смес. Капсули номер 2 се пълнят с по 310 мг от тази смес, като за целта се използва пълначна машина.

Аналогични капсули могат да се приготвят със съдържание на други съединения, които са описани и дадени тук за пример.

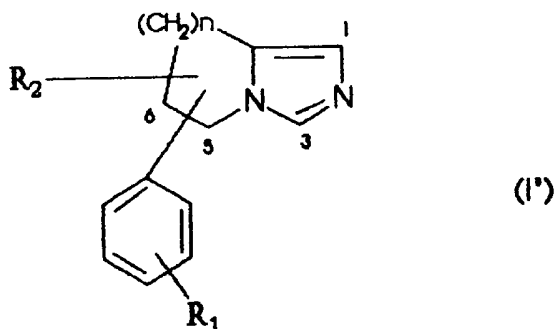
ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Метод за получаване на тетраhidропроизводни на заместени имидазо[1,5-a]-пиридинови производни с формула



в която R_1 означава водород, нисш алкил; C_2-C_7 -алкил, заместен с хидрокси, нисш алкокси, халоген или нисш алканоилокси; нисш алкил, заместен с нисш алканоил, amino, нисш алкиламино, ди-нисш алкиламино, сулфо, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил или циано; нитро, нисш алкокси, нисш алканоилокси, фенилсулфонилокси, нисш алкилсулфонилокси, нисш алкилтио, нисш алкилсулфинил, нисш алкилсулфонил, нисш алканоилтио, amino, нисш алкиламино, ди-нисш алкиламино, нисш алкиленамино, N-морфолин, N-тиоморфолин, евентуално заместен в позиция 4 с нисш алкил-N-пиперазин, три-нисш алкиламоний, сулфо, нисш алкоксисулфонил, сулфамоил, нисш алкилсулфамоил, ди-нисш алкилсулфамоил; иминометил, евентуално заместен с хидрокси, нисш алкокси, нисш алканоилокси, нисш алкил, фенил или amino; C_2-C_7 -алканоил или бензоил и R_2 означава водород, нисш алкил, фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбамоил-нисш алкил, халоген, хидрокси, нисш алкокси, нисш алканоилокси, меркапто, нисш алкилтио, фенил-нисш алкилтио, фенилтио, нисш алканоилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил или нисш алканоил; техни 7,8-дихидропроизводни или такива 7,8-дихидропроизводни, в които R_1 означава хидроксиметил, нисш алкоксиметил, халогенометил, нисш

алканоилоксиметил, халоген, хидрокси, меркапто, формил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш алкилкарбамоил, циано, 5-тетразолил, евентуално заместен с нисш алкил 4,5-дихидро-2-оксазолил или хидроксикарбамоил, и R_2 има посоченото значение във формула I, или на съединение с формула



в която n означава 0, 1, 2, 3 или 4 и R_1 има посоченото във формула I значение или R_1 може да означава хидроксиметил, нисш алкоксиметил, халогенметил, нисш алканоилоксиметил, халоген, хидрокси, меркапто, формил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш алкилкарбамоил, циано, 5-тетразолил, евентуално заместен с нисш алкил 4,5-дихидро-2-оксазолил или хидроксикарбамоил, ако n означава 0, 1, 3 или ако n означава 2 и R_2 означава фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, нисш алканоилокси, меркапто, нисш алкилтио, фенил-нисш алкилтио, фенилтио, нисш алканоилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил или нисш алканоил; и R_2 има посоченото във формула I значение; като е възможно фенилната част на радикалите фенил-сулфонилокси, фенилиминометил, бензоил, фенил-нисш алкил, фенил-нисш алкилтио и фенилтио да са незаместени или заместени с нисш алкил, нисш алкокси или халоген; като в съединението с формула I' е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат присъединени към някой наситен въглероден атом

на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, техни стереоизомерни смеси или соли, характеризиращ се с това, че методът включва редуциране на съединение с формула I или негово 7,8-дихидропроизводно до съответното 5,6,7,8-тетрахиidroпроизводно с формула I' и/или R₂ до други групи R₁ и/или R₂; и/или по желание превръщане на полученото съединение в друго съединение съгласно изобретението, и/или превръщане на получената сол в свободно съединение или в друга сол, и/или превръщане на свободното съединение в сол, и/или разделяне на получената смес от изомери или рацемати във вид на отделни изомери или рацемати, и/или разделяне на енантиомерната смес като рацемат във вид на оптични изомери.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула I, в която R₁ означава нисш алкил, хидрокси-C₂-C₇-алкил; нисш алкил, заместен с amino, ди-нисш алкиламино, с 2 до 5 флуорни атома, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил или циано; нитро, нисш алкокси, amino, нисш алкиламино, ди-нисш алкиламино, сулфо, сулфамоил, иминометил, иминометил, заместен с хидрокси, нисш алкокси, нисш алкил или фенил; и R₂ означава водород, нисш алкил, нисш алкокси или халоген; или съединения с формула I', в която p означава 1, 2 или 3, R₁ има посоченото във формула I значение или R₁ може да означава хидроксиметил, халоген, хидрокси, формил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкил-карбамоил, ди-нисш алкилкарбамоил или циано, ако p означава числото 1 или 3 или ако p означава числото 2 и R₂ означава фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, нисш алкилтио, фенил-нисш алкилтио, фенилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил или нисш алканаоил; и R₂ означава водород,

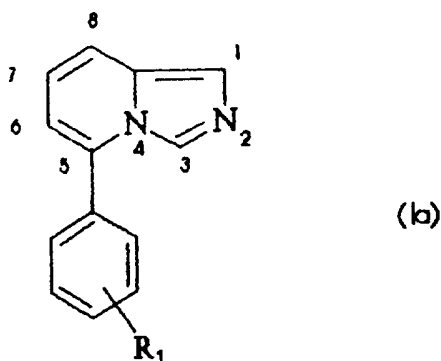
на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, техни стереоизомерни смеси или соли, характеризиращ се с това, че методът включва редуциране на съединение с формула I или негово 7,8-дихидропроизводно до съответното 5,6,7,8-тетрахидропроизводно с формула I' и/или R₂ до други групи R₁ и/или R₂; и/или по желание превръщане на полученото съединение в друго съединение съгласно изобретението, и/или превръщане на получената сол в свободно съединение или в друга сол, и/или превръщане на свободното съединение в сол, и/или разделяне на получената смес от изомери или рацемати във вид на отделни изомери или рацемати, и/или разделяне на енантиомерната смес като рацемат във вид на оптични изомери.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула I, в която R₁ означава нисш алкил, хидрокси-C₂-C₇-алкил; нисш алкил, заместен с амино, ди-нисш алкиламино, с 2 до 5 флуорни атома, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил или циано; нитро, нисш алкокси, амино, нисш алкиламино, ди-нисш алкиламино, сулфо, сулфамоил, иминометил, иминометил, заместен с хидрокси, нисш алкокси, нисш алкил или фенил; и R₂ означава водород, нисш алкил, нисш алкокси или халоген; или съединения с формула I', в която p означава 1, 2 или 3, R₁ има посоченото във формула I значение или R₁ може да означава хидроксиметил, халоген, хидрокси, формил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкил-карбамоил, ди-нисш алкилкарбамоил или циано, ако p означава числото 1 или 3 или ако p означава числото 2 и R₂ означава фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, нисш алкилтио, фенил-нисш алкилтио, фенилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил или нисш алканоил; и R₂ означава водород,

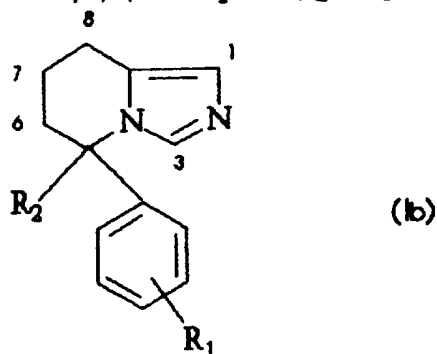
нисш алкил, фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, халоген, нисш алкокси, нисш алкилтио, фенил-нисш алкилтио, фенилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил или нисш алканойл, като в съединението с формула I* е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на заместения пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери и техни фармацевтично приемливи соли.

3. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула I*, в която n означава 1, 2 или 3; R_1 означава нисш алкил, амино, нисш алкиламино или ди-нисш алкиламино или R_1 може да означава хидроксиметил, халоген, формил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш алкилкарбонил или циано, ако n означава 1 или 3 или ако n означава 2 и R_2 означава фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, нисш алкилтио, карбокси или нисш алкоксикарбонил; и R_2 означава водород, нисш алкил фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, нисш алкилтио, карбокси или нисш алкоксикарбонил, като е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат присъединени към някой наситен въглероден атом на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, техни стереоизомерни смеси или фармацевтично приемливи соли.

4. Метод за получаване на съединения с формула



в която R_1 означава циано, нитро или C_1 - C_4 -алкил, неговите 7,8-дихидропроизводни или 5,6,7,8-тетраhidропроизводни с формула

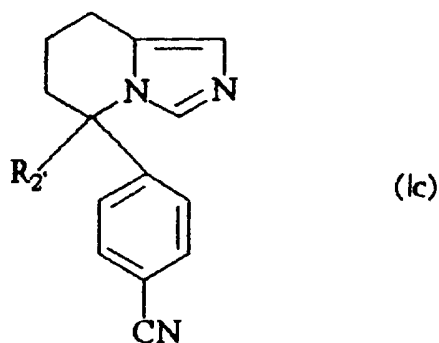


в която R_1 има посоченото във формула Ia значение и R_2 означава водород, C_1 - C_4 -алкил, арил- C_1 - C_4 -алкил, халоген, етерифициран или естерифициран хидокси, етерифициран или естерифициран меркапто, карбокси- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил- C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алканойл; стереоизомери и смеси от техни стереоизомери и соли, характеризиращ се с това, че включва редуциране на съединение с формула Ia или негово 7,8-дихидропроизводно с водород в присъствие на катализатор за хидрогениране до съответното 5,6,7,8-тетраhidропроизводно с формула Ib и/или по желание превръщане на полученото съединение в друго съединение съгласно изобретението, и/или превръщане на получената сол в свободно съединение или в друга сол, и/или превръщане на съдържащото солеобразуваща група съединение в сол, и/или разделяне на получената рацемична смес във вид на отделни енантиомери.

5. Метод съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула Ia, в която R_1 означава циано, или техни 7,8-дихидропроизводни, или 5,6,7,8-тетрахидро-производни с формула Ib, в която R_1 означава циано и R_2 означава водород, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкилтио, арил- C_1 - C_4 -алкилтио, арилтио или C_1 - C_4 -алканойл, или фармацевтично приемливи присъединителни с киселини соли на съединение с формула Ia и Ib.

6. Метод съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула Ia, в която R_1 означава циано, или техни 7,8-дихидропроизводни или 5,6,7,8-тетрахидро-производни с формула Ib, в която R_1 има посоченото във формула Ia значение и R_2 означава водород, или техни присъединителни с киселини фармацевтично приемливи соли.

7. Метод съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула



в която R_2 означава водород, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкилтио, арил- C_1 - C_4 -алкилтио, арилтио или C_1 - C_4 -алканойл, или техни фармацевтично приемливи, присъединителни с киселини соли.

8. Метод съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула Ic, в която R_2 означава водород, и това съединение представлява 5-(p-цианофенил)-5,6,7,8-тетрахидроимидазо[1,5-a]пиридин, или негови фармацевтично

приемливи, присъединителни с киселини соли.

9. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула Ia, в която R_1 означава водород, естерифициран хидрокси, сулфо, amino, карбамоил, нисш алкилкарбамоил или формил във вид на функционално производно или 5,6,7,8-тетрахидропроизводни с формула Ib, в която R_1 има посоченото във формула Ia значение и R_2 означава водород, C_1 - C_4 -алкил, арил- C_1 - C_4 -алкил, халоген, етерифициран хидрокси, естерифициран хидрокси, етерифициран меркапто, естерифициран меркапто, карбокси- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил- C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алканоил, или техни фармацевтично приемливи соли.

10. Метод съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула Ia или Ib, в които R_4 означава халоген или карбамоил.

11. Метод съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула Ia, в която R_4 означава водород, сулфонилокси, сулфо, amino или формил във вид на функционално производно, или 5,6,7,8-тетрахидропроизводни с формула Ib, в която R_4 има посоченото във формула Ia значение и R_2 означава водород или където R_4 представлява водород, естерифициран хидрокси, сулфо, amino, карбокси, карбокси във вид на функционално производно, формил или формилова група във вид на функционално производно и R_2 означава водород, C_1 - C_4 -алкил, арил- C_1 - C_4 -алкил, халоген, етерифициран или естерифициран хидрокси, етерифициран или естерифициран меркапто, карбокси- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил- C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алканоил, или техни фармацевтично приемливи соли.

Литература

1. Brodic, A. M. H. et al., *Endocrinology* 104, 118, 1979.
2. Camacho, A. M. et al., *J. Am. Med. Assoc.* 202, 20, 1967.
3. Foster, A.B. et al., *J. Med. Chem.* 26, 50 1983.
4. EP-A-114 033.
5. *J. Biol. Chem.* 249, 5364, 1974.

Издание на Института за изобретения и рационализации
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М. Михайлов

Редактор: Н. Звискова

Пор. 36921

Тираж: 40 ЮМ