

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 189 595

B

A bejelentés napja: (22) 82. 06. 25.

(21) 2071/82

A bejelentés elsőbbsége:

(33)
US:

(32)

81. 06. 26.
82. 03. 08.

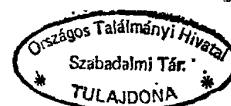
(31)

(277 576),
(356 052)

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 12. 28.

Megjelent: (45) 1988. VIII. 31.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 D 471/04
C 07 D 487/04



Feltaláló(k): (72)

BRISTOL James A., vegyész, Ann Arbor, Michigan, PUCHALSKI
Chester, vegyész, Dover, LOVEY Raymond George, vegyész, Cald-
well, New Jersey, US

Szabadalmaz: (73)

Schering Corporation, Kenilworth, New Jersey, US

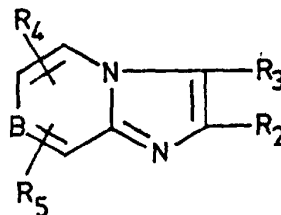
(54)

ELJÁRÁS ÚJ IMIDAZOLO[1,2-A]PIRIDINEK ÉS -PIRAZINOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű imidazo[1,2-a]piridinek és -pirazinok, tetrahidro-származékaik és savaddíciós sóik előállítására. A képletben B jelentése $-\text{CH}=\text{}$ vagy $-\text{N}=\text{}$; R_2 hidrogénatom vagy alkilcsoport; R_3 alkil-, ciano-metil-, izociano-metil-, nitrilcsoport vagy $-\text{NR}_6\text{R}_7$ általános képletű csoport, R_4 $-\text{O}-\text{R}_8-\text{Ar}$, $-\text{NH}-\text{R}_8-\text{Ar}$, $-\text{R}_8-\text{Ph}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ vagy $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ csoport, R_3 jelentésének függvényében; R_5 hidrogén-, halogénatom, alkilcsoport; R_6 , R_7 hidrogénatom, alkilcsoport; R_8 alkilencsoport; Ar tienil-, furanil-, piridilcsoport, halogénatommal vagy alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport és Ph halogénatommal vagy alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport.

A vegyületek fekélyellenes hatásúak.



A találmány tárgya eljárás új imidazo[1,2-a]piridinek és -pirazinok, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A vegyületek különösen gyomorfekély kezelésére alkalmasak.

A találmány szerint előállított vegyületek az I általános képletű új imidazo[1,2-a]piridinek és -pirazinok – ebben a képletben B jelentése $-\text{CH}=\text{}$ vagy $-\text{N}=\text{}$, és ha B jelentése $-\text{CH}=\text{}$ csoport, R_2 hidrogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot, R_5 hidrogénatomot, halogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot jelent, és R_3 jelentése kevés szénatomos alkilcsoport, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{NO}$, $-\text{CH}_2\text{NC}$ csoport vagy

$-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_6 \\ \text{R}_7 \end{matrix}$ általános képletű csoport, vagy ha R_2

nem hidrogénatomot jelent, hidrogénatomot is jelenthet, és R_4 az 5-ös, 6-os vagy 7-es helyzetben kapcsolódhat és $-\text{O}-\text{R}_8-\text{Ar}$, $-\text{NH}-\text{R}_8-\text{Ar}$, $-\text{R}_8-\text{Ph}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ vagy $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ csoportot jelent; vagy R_3 jelentése a fenti, és R_4 a 8-as helyzetben kapcsolódik és $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ vagy $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ csoportot jelent; vagy

R_3 jelentése $-\text{NO}$, $-\text{CH}_2\text{NC}$ vagy $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_6 \\ \text{R}_7 \end{matrix}$

csoport és R_4 a 8-as helyzetben kapcsolódik és $-\text{O}-\text{R}_8-\text{Ar}$, $-\text{NH}-\text{R}_8-\text{Ar}$ vagy $-\text{R}_8-\text{Ph}$ csoportot jelent; és ha B jelentése $-\text{N}=\text{}$, R_5 jelentése a fenti, R_2 hidrogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot, R_3 hidrogénatomot, kevés szénatomos alkilcsoportot, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{NO}$ vagy $-\text{NR}_6\text{R}_7$ csoportot és R_4 $-\text{O}-\text{R}_8-\text{Ar}$, $-\text{NH}-\text{R}_8-\text{Ar}$, $-\text{R}_8-\text{Ph}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$ vagy $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ csoportot jelent, és a fenti meghatározásokban R_6 és R_7 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport; R_8 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, kevés szénatomos alkilcsoport; Ar tienil-, furanil-, piridil-, fenilcsoportot vagy egy halogénatommal vagy kevés szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoportot, és Ph adott esetben egy halogénatommal vagy kevés szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoportot jelent –, valamint a megfelelő 5,6,7,8-tetrahydro-szarmazékok és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

A „halogénatom” fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atomot, előnyösen fluor- vagy klóratomot jelent; a „kevés szénatomos” kifejezés legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú szénhidrogén-csoportot, például metil-, etil-, propil-, butil-, terc-butil-, izopropil-csoportot, előnyösen metil- vagy etilcsoportot jelent. Hasonlóképpen az R_8 szubsztituensnek megfelelő kevés szénatomos alkilcsoportok 1–6 szénatomosak, R_8 előnyösen etilén-, metilén- vagy propilén-csoportot jelent.

A „piridil-csoport” magába foglalja a 2-, 3- és 4-izomereket, a „tienil-csoport” és „furanil-csoport” a 2- és 3-izomereket.

Azokban az esetekben, amikor R_5 jelentése hid-

rogénatomtól eltérő, a szubsztituens az imidazo[1,2-a]piridin-váz 5-ös, 6-os, 7-es vagy 8-as, vagy az imidazo[1,2-a]pirazin-váz 5-ös, 6-os vagy 8-as helyzetének bármelyikében kapcsolódhat, melyet nem foglal el az R_4 szubsztituens. Az R_4 csoport előnyösen a 8-as helyzetben kapcsolódik.

A találmány szerinti vegyületek előnyös csoportját képezik azok a vegyületek, melyekben B jelentése $-\text{CH}=\text{}$ csoport, R_2 metil- vagy etilcsoport, R_5 hidrogénatom vagy metilcsoport, R_3 amino-, etil-amino-, ciano-metil- vagy metilcsoport és R_4 az 5-ös, 6-os vagy 7-es helyzetben kapcsolódik, és $-\text{O}-\text{R}_8-\text{Ar}$, $-\text{NH}-\text{R}_8-\text{Ar}$, $-\text{R}_8-\text{Ph}$ $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$ vagy $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ csoportot jelent, R_8 etilén-, metilén- vagy propilén-csoport és Ph fenil-, o-fluor-fenil-, p-fluor-fenil-, p-klór-fenil-csoport; Ar tienil- vagy furanil-csoport vagy Ph-val azonos.

A találmány szerinti vegyületek másik előnyös csoportját azok a vegyületek alkotják, melyekben B jelentése $-\text{CH}=\text{}$ csoport, R_2 , R_4 és R_5 jelentése a fenti csoportnál megadott, R_4 a 8-helyzetben kapcsolódik; R_3 amino- vagy etil-aminocsoportot jelent.

A vegyületek további fontos csoportját képezik azok, melyekben B jelentése $-\text{CH}=\text{}$ csoport és R_2 és R_5 jelentése az első előnyös csoportnál megadott; R_3 ciano-metil- vagy metilcsoport és R_4 a 8-as helyzetben kapcsolódik és $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$ vagy $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ csoportot jelent, ahol Ph jelentése az első előnyös csoport szerinti.

A vegyületek egyik legelőnyösebb csoportját az IA általános képletű vegyületek alkotják; ebben a képletben R_5 hidrogénatom vagy metilcsoport és R_3 jelentése aminocsoport és R_4 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$ vagy $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$ általános képletű csoportot jelent; vagy R_3 jelentése amino-, ciano-metil- vagy metilcsoport és R_4 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$ vagy $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ általános képletű csoportot jelent.

A legelőnyösebb vegyületek másik csoportját az IB általános képletű vegyületek alkotják – ebben a képletben R_3 kevés szénatomos alkil-, ciano-metil-, amino- vagy etil-aminocsoportot jelent –.

A találmány szerinti vegyületeket a hasonló szerkezetű vegyületek előállítására általánosan ismert eljárásokkal állíthatjuk elő.

a) Az alapreakció a helyettesített imidazo[1,2-a]piridin- vagy -pirazingyűrű kialakítása. Így az alapeljárás a II és III általános képletű vegyületek reakciója. Ezekben a képletekben R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti, Z” kilépőcsoport, előnyösen egy reakcióképes szerves vagy szerves észtercsoport, így halogénatom, toziloxi-, meziloxics csoport stb. Bármely szabad aminocsoport, mely R_3 -ban jelen van, lehet – előnyösen – védett formában, s a védőcsoportot a reakciót követően távolítjuk el. A reakciót előnyösen úgy végezzük, hogy a reaktánsokat közömbös oldószerben együtt melegítjük (például a forrás hőmérsékletén).

Ha a fenti reakcióban olyan III általános képletű vegyületet reagáltatunk, melyben R_2 és R_3 egyaránt hidrogénatomot jelent, és Z” klóratom (klór-acetaldehid), akkor R_2 és R_3 a végtermékben is egyaránt hidrogénatom.

Ezek a vegyületek értékes intermedierek a találmány szerinti vegyületek kiindulási anyagainak, előállításánál, például az e) eljárás később ismertetett ii) lépésében.

Ha olyan III általános képletű vegyületet reagáltatunk, melyben R_2 metilcsoport és R_3 hidrogénatom, Z' klóratom (klór-aceton), akkor olyan vegyületet kapunk, melyben R_2 metilcsoport és R_3 hidrogénatom.

b) Olyan vegyületek előállítására, melyek R_4 helyén $-O-R_8-Ar$, $-O-CH_2-CH=CH_2$ vagy $-NH-R_8-Ar$ általános képletű csoportot tartalmaznak, a IV és V általános képletű vegyületeket reagáltatjuk. Ezekben az általános képletekben Z és Z' egyikének jelentése halogénatom (Cl, Br, I), a másik hidroxilcsoport vagy aminocsoport, R_2 , B , R_3 és R_5 jelentése a fenti és R_4-R_8-Ar vagy $-CH_2-CH=CH_2$ csoport, melyekben R_8 és Ar jelentése a fenti.

A reakciópartnereket a hasonló vegyületek előállítására ismert szokásos körülmények között, így például közömbös oldószerben, bázis jelenlétében együtt melegítjük. Ha Z vagy Z' halogénatomot jelent, előnyösen rézkatalizátort alkalmazunk.

Ha Z vagy Z' hidroxil- vagy aminocsoportot jelent, a reakciót rézkatalizátorral vagy anélkül végezhetjük.

A kiindulási IV általános képletű vegyületet a fenti a) eljárással, azaz egy II általános képletű vegyületből (amelyben R_4 -t Z -vel helyettesítjük) és egy III általános képletű vegyületből állíthatjuk elő.

c) Az olyan I általános képletű vegyületeket, melyek képletében $R_4-CH=CH-Ph$ vagy $-CH=CH-CH_2-Ph$ csoportot jelent, előnyösen olyan IV általános képletű vegyületből állítjuk elő, melyben Z formilcsoportot jelent, Wittig vagy módosított Wittig-reakcióval. Az ehhez a reakcióhoz szükséges kiindulási anyagokat is az a) eljárással állíthatjuk elő. Az alkalmazott Wittig-reagensek előnyösen a jól ismert dialkil-foszfónatok. Így például ha a fenti reakcióban dietil-benzilfoszfónátot alkalmazunk, R_4 helyén fenil-etenilcsoportot tartalmazó vegyületet kapunk.

d) A találmány szerinti olyan vegyületeket, melyekben $R_4-CH=CH-Ph$ csoportot jelent, úgy állíthatjuk elő, hogy egy IV általános képletű vegyületet – ebben a képletben Z egy foszfinilmetilcsoportot, például egy (a) képletű csoportot jelent – egy $Ph-CHO$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. A kiindulási IV általános képletű foszfinátot a következőképpen állíthatjuk elő:

Egy IV általános képletű vegyületet – ebben a képletben $Z-CHO$ csoportot jelent – (melyet az a) eljárással állítunk elő) például nátrium-bórhidriddel a megfelelő hidroxil-metil-vegyületté redukálunk. Ezután például tionil-kloriddal klórozunk, azaz a hidroxilcsoportot klóratommal helyettesítjük, és a kapott vegyületet, melyben $Z-CH_2Cl$ csoport, trietil-foszfittal reagáltatva a kívánt kiindulási vegyületet kapjuk.

Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében R_3-CH_2CN csoportot jelent, a következő, e) eljárást alkalmazhatjuk:

e) Egy I általános képletnek megfelelő vegyületet – ebben a képletben B , R_2 , R_4 és R_5 jelentése az I általános képletnél megadott, de R_3-CH_2X csoportot jelent (és X jelentése kilépőcsoport) – fém-cianiddal reagáltatunk és így a kívánt vegyületet kapjuk. Előnyös kilépőcsoport a halogénatom, alkoxi-, ariloxi-, meziloxi-, toziloxicsoport, kvaterner csoportok, mint például az $N(CH_3)I$ csoport vagy olyan kvaterner csoportok, melyekben a kvaterner ion egy nem-nukleofil ellenion, például BF_4 , PF_6 , CF_3SO_3 , FSO_3 stb. Emellett a helyettesítési reakciót koronaéter jelenlétében is végezhetjük. Az előnyös fém-cianidok az alkálifém-cianidok.

A reakciót szokásos körülmények között végezzük, például úgy, hogy a reakciópartnereket közömbös oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban melegítjük. Ha a kvaterner anion nem-nukleofil ellenion, a reakciót vizes oldószerben is végezhetjük.

Az eljáráshoz szükséges kiindulási anyagot is szokásos módszerekkel, például a kvaterner jodid-só az alábbiakban bemutatott módon állíthatjuk elő:

i) Egy II általános képletű vegyületet és egy III általános képletű vegyületet – ebben a képletben R_3 hidrogénatomot jelent – az a) eljárás szerint reagáltatunk.

ii) Az i) reakcióban kapott I általános képletnek megfelelő vegyületet, melyben R_3 hidrogénatomot jelent, dimetil-amin-hidrokloriddal és paraformaldehiddel reagáltatjuk metanolos oldatban való forralással.

iii) Az ii) reakcióban kapott I általános képletnek megfelelő vegyületet, melyben $R_3-CH_2N(CH_3)_2$ csoportot jelent, metil-jodiddal reagáltatjuk, és a kívánt metojodid vegyületet kapjuk.

Olyan kiindulási vegyületeket, melyekben X halogénatomot jelent, a hidroxil-vegyület – például foszforil-kloridos-halogénezésével állíthatunk elő.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy számos ismert reakciót alkalmazhatunk speciális R_3 csoportnak a molekulába való bevitelére az egyik típusú R_3 csoportot egy másik típusúval helyettesítve.

f) Olyan vegyületeket, melyekben R_3-NO csoportot jelent, olyan I általános képletű vegyület nitrozálásával állíthatunk elő, melyben R_3 jelentése hidrogénatom. A reakciót szokásos módon hajtjuk végre, például nátrium-nitrittel sósav jelenlétében.

g) Az f) eljárással kapott I általános képletű vegyületeket felhasználhatjuk olyan vegyületek előállítására, melyekben R_3-NH_2 csoport, azaz a nitrozo-vegyületet a szokásos módon, például cinkporral ecetsavban redukáljuk. Az $-NO$ csoport helyett nitrocsoport is lehet.

h) Azokat a vegyületeket, melyekben $R_3-NR_6R_7$ általános képletű csoport, mely képletben R_6 és/vagy R_7 kevés szénatomos alkilcsoport, előnyösen az R_3 helyén aminocsoportot tartalmazó I általános képletű vegyületek egyszerű alkilezésével állíthatjuk elő.

j) R_3 helyén izociano-metilcsoportot tartalmazó I általános képletű vegyületeket az R_3 helyén $-CH_2NHCHO$ csoportot tartalmazó I általános képletnek megfelelő vegyület és foszforoxi-klorid

amin jelenlétében végzett reakciójával állíthatunk elő. A kiindulási anyagot R₃ helyén —CH₂OH csoportot tartalmazó vegyületből állíthatjuk elő az (A) reakcióvázlat szerint. Ms mezil-, Et etilcsoportot jelent.

Az 5,6,7,8-tetrahidro-származékokat a szokásos redukciós eljárásokkal, például palládium-katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezéssel állíthatjuk elő.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy bizonyos reakciók sorrendjét megváltoztathatjuk. Így például az a) eljárással először előállíthatjuk a IVA általános képletű vegyületet, elvégezhetjük az R₂ és R₃ csoportok fentebb leírt átalakítását és aztán alakítjuk ki a végleges molekulát a b) eljárással.

A találmány szerinti eljárást a következő példák szemléltetik, anélkül hogy az oltalmi kört korlátoznák. Az elért kitermelések 20 és 80% között voltak.

1. példa

8-Benziloxi-2-metil-3-nitrozo-imidazo[1,2-a]piridin

A) 2-Amino-3-benziloxi-piridin

Egy 12 literes háromnyakú, keverővel és hőmérővel felszerelt gömblobbikba 2,5 liter 40%-os nátrium-hidroxid-oldatot, 26,5 g Adogen 464-t (lajstromozott védjegy) és 2,5 liter diklór-metánt mérünk be. Az élénken kevert elegyhez 550 g 2-amino-3-hidroxi-piridint adunk. A hőmérséklet 38 °C-ra emelkedik. A barnás-narancsszínű elegyet 25 °C-ra hűtjük, és 677,5 g benzil-kloridot adunk hozzá egy részletben és az elegyet hagyjuk két fázisra szétválni. Az alsó, vizes fázist elkülönítjük, és 1 liter jeges vízzel hígítjuk. Ezt az oldatot aztán 3 × 15 liter diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános extraktumot az eredeti diklór-metános fázishoz adjuk, 1 liter telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és kálium-karbonáton szárítjuk. A diklór-metános extraktumot szűrjük és forgó bepárlóban az oldószert ledesztilláljuk, így narancsszínű szilárd anyagot kapunk. Ezt a szilárd anyagot 1 liter forró abszolút etanolban oldjuk, az oldatot szűrjük. A szűrletből hűtésre kivált kristályokat szűrjük, 500 ml — 10 °C-os alkohollal mossuk és 50 °C-on, vákuumszáritószelektben szárítjuk, így a kívánt terméket kapjuk.

B) 8-Benziloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

Egy 12 literes, háromnyakú, keverővel és hűtővel felszerelt lombikba 750 g 2-amino-3-benziloxi-piridint (melyet az A) reakció szerint állítottunk elő), 6,75 liter abszolút etanolt (3 liter metanolt is használhatunk) és 360 ml klór-acetont teszünk. Az oldatot 4 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Újabb 180 ml klór-acetont adunk hozzá, és a sötét oldatot 18 óra hosszat forraljuk.

Az oldószert lepároljuk, és a visszamaradó sötét olajat 7 liter vízben oldjuk. Az így kapott oldatot 15%-os nátriumhidroxid-oldattal erősen meglúgosítjuk, és 4 × 1,5 liter diklórmetánnal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és a mosott extraktumot bepárolva sötét gumiszzerű anyagot kapunk, melyet 7 liter diizopropiléterrel forralunk. Az oldatot de-

kantáljuk az oldatlan anyagról üvegyapoton keresztül, és a szűrletet lehűtjük. A kivált kristályokat szűrjük, és hideg diizopropiléterrel mossuk. Átkristályosítás után a tiszta termék mintája 93–95 °C-on olvad.

C) 8-Benziloxi-2-metil-3-nitrozo-imidazo[1,2-a]piridin

10,0 g (42,2 mmól) 8-benziloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]-piridin, 150 ml víz és 150 ml kloroform kevert elegyéhez óvatosan (exoterm reakció!) 179,5 ml (2,15 mól) koncentrált sósavat adunk, és a keletkező elegyet kb. 55 °C belső hőmérséklet eléréseig melegítjük. Ehhez a kevert és melegített elegyhez kb. 7 ml/perc sebességgel 151 g (2,11 mól) 97%-os nátriumnitrit 600 ml vízzel készült oldatát adagoljuk, úgy, hogy az elegy eközben élénken, de nem túl hevesen forr. Amikor az adagolást befejezzük, hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre hűlni. Az alsó, kloroformos fázist leengedjük, és a vizes réteget 3 × 150 ml kloroformmal rázzuk ki. Az egyesített kloroformos extraktumot 2 × 450 ml 2,4 mólos nátrium-karbonát-oldattal, majd 500 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Az extraktumot forgó lepárlóban, vákuumban, 45 °C-on bepároljuk az eredeti térfogatának felénél kisebb térfogatra, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepárolva sűrű olajat kapunk. Az olajat kovasavgélen kromatografáljuk, eluálószerként kloroform és etil-acetát 1 : 1 arányú elegyét használjuk, a cím szerinti vegyületet kristályos szilárd anyag formájában kapjuk, mely 147,5–149,5 °C-on bomlás közben olvad.

2. példa

3-Amino-8-benziloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-foszfát

A) 3,2 g (12 mmól) 8-benziloxi-2-metil-3-nitrozo-imidazo[1,2-a]piridin 24 ml jégecettel és 33,5 ml vízzel készült oldatához részletekben 3,23 g (49,5 mmól) cinkport adunk 2 óra alatt. Amikor az adagolást befejeztük, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, Celiten át szűrjük, és a szűrletet 75 ml éter és 75 ml metilénkloriddal hígítjuk, majd 250 ml 1,7 mólos nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. A kapott emulziót Celiten át szűrjük és a Celite réteget 250 ml forró kloroformmal alaposan átmoszuk.

A szűrlet rétegeit elválasztjuk, és a vizes fázist a Celite réteg mosására használt kloroformmal kirázzuk. Az egyesített szerves extraktumokat 2 × 125 ml vízzel és 150 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd csökkentett nyomáson mintegy 100 ml-re bepároljuk. A koncentrátumot vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson forgó bepárlóban, 40 °C hőmérsékleten lepároljuk, így kissé ragacos barna port kapunk, melyet 75 ml éter és 1 ml metanol elegyével eldolgozunk, és így a cím szerinti vegyületnek megfelelő szabad bázist kapjuk világosbarna por alakjában, mely 126–131,5 °C-on bomlás közben olvad.

B) 850 mg (3,37 mmól) szabad bázist kb. 40 ml száraz acetonitrilben oldunk. A kevert oldathoz

3,4 mmól foszforsavat tartalmazó 8 ml acetonitril adunk. Csapadék válik ki, az elegyet 70 ml éterrel hígítjuk, majd szűrjük. A szilárd anyagot 60 ml friss éterrel eldolgozzuk, és szűrjük, így a nyers foszfátsót kapjuk, melyet metanol és etil-acetát elegyből átkristályosítunk. A cím szerinti foszfátsó 1,3 mól kristályvizet tartalmaz; op. 214–214,5 °C (bomlik).

3. példa

5-Benziloxi-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin

6,48 g benzilalkohol 200 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 4,8 g, 50%-os olajos nátrium-hidrid-diszperziót, majd 10,5 g 5-klór-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-hidrobromidot adunk, és a kapott elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük.

Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 500 ml víz és 400 ml éter között megosztjuk. Az éteres réteget elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepárolva sárga olajat kapunk, melyet 300 g kovasavgélen, éterrel eluálva kromatografálunk. Először egy sárga olaj eluálódik, majd a termék, melyet 1-klór-bután és hexán elegyből kristályosítunk.

Hasonlóképpen eljárva, de benzilalkohol helyett benzilamint használva 5-benzilamino-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridint kapunk.

4. példa

7-Benziloxi-3-cianometil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A) 3-Klór-4-oxo-valeronitril

Egy 3 literes gömblombikba 1 liter dietilétert és 100 g 4-oxo-valeronitrilt helyezünk. A mágneses keverővel kevert oldatot 0–5 °C-ra hűtjük, és 1 csepp éteres hidrogén-kloridot, majd előzőleg 5–10 °C-ra hűtött 185 ml, 97%-os szulfuril-kloridot adunk hozzá egyszerre. A jeges fürdőt eltávolítjuk, és a világos zöldes-sárgás oldatot 20 ± 1 °C-ra melegítjük 5 perc alatt meleg vízfürdővel. A hőmérsékletet hideg vízfürdő segítségével 2,5 órán át 20 ± 1 °C-on tartjuk. A világossárga oldatot forgó bepárlóban, 30 °C-os fürdőhőmérsékleten, 80 mm-es vákuumban bepároljuk, miközben nagyon figyeljük. Az oldószert lepárlásának vége felé a csaknem szintelen maradék narancsszínűvé válik, ekkor gyorsan levesszük a lombikot és a tartalmát 1 liter hideg dietiléttel hígítjuk. Egy ml szulfuril-kloridot adunk hozzá, és 15 percig keverjük, majd a narancsszínű oldatot 1 liter dietiléttel hígítjuk.

Az éteres oldatot 1 liter telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd a vizes fázist 2 × 0,5 liter diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános oldatot bepároljuk, a maradékot 200 ml éterrel oldjuk, és a nátrium-hidrogén-karbonáttal mosott éteres oldathoz adjuk. Az éteres oldatot 2 × 1 liter hideg, 10%-os nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal mossuk és elöntjük. A nátrium-hidrogén-szulfidos oldatot jeges fürdőben lehűtjük, és lassan kb. 100 ml 25%-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, a 7-es pH eléréseig, majd 100 g nátri-

um-hidrogén-karbonáttal telítjük az oldatot, és 5 × 1 liter diklór-metánnal extraháljuk; 25 g kálium-karbonát hozzáadása után ismét 1 liter diklór-metánnal extrahálunk, majd újabb 25 g kálium-karbonát hozzáadása után újabb 1 liter diklór-metánnal. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Barnás-narancsszínű olajat kapunk, mely PMR-spektrum alapján 3-klór-izomert, 5-klór-izomert, néhány ismeretlen anyagot és diklór-metánt tartalmaz.

Ezt az olajat kettős falú, 15 cm-es Vigreux kolonnan 0,3 Hgmm-en desztillálva 3-klór-4-oxo-valeronitrilt kapunk; op. 83–93 °C.

B) 7-Benziloxi-3-cianometil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

1,45 g 2-amino-4-benziloxi-piridin, 0,73 g trietilamin és 0,95 g 3-klór-4-oxo-valeronitril 40 ml metanolos oldatának elegyét visszafolyató hűtő alatt 3 óra hosszat forraljuk. Egy óra elteltével további 0,5 g 3-klór-4-oxo-valeronitrilt és 0,36 g trietilamint adunk hozzá. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 50 ml metilén-klorid és 50 ml 2%-os nátrium-hidroxid között megosztjuk. A metilén-kloridos réteget elválasztjuk és vákuumban bepárolva 1,5 g nyerstermékot kapunk.

1,1 g nyerstermék, 0,6 ml piridin és 20 ml p-dioxán oldatát jeges fürdőben hűtjük és 2 ml p-dioxánban oldott 0,6 ml trifluor-ecetsavhidriddel kezeljük. A jeges fürdő eltávolítása után a reakcióelegyet 1 órán át keverjük, 300 ml vízzel hígítjuk és az oldat pH-ját 7-8-ra állítjuk telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal. Szűrés után 0,8 g szilárd anyagot kapunk, melyet 125 g kovasavgélen kromatografálunk, eluálószerként 3% metanol tartalmazó diklór-metánt használunk, és így kristályos terméket kapunk, mely etil-acetátból kristályosodik.

Hasonlóképpen eljárva, de 2-amino-4-benzilamino-piridinből kiindulva 7-benzilamino-3-cianometil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridint kapunk.

5. példa

8-Alliloxi-3-cianometil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin

A) 40 g (0,14 mól) 8-benziloxi-3-cianometil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridint, 50 g (0,62 mól) 1,4-ciklohexadiént, 600 ml dimetil-formamidot és 2 g palládiumkormot összekeverünk és melegítünk. 45 °C-nál hirtelen hőfejlődés kezdődik és a hőmérséklet gyorsan 75–80 °C-ra emelkedik. A melegítést megszakítjuk és az elegyet 1 óra hosszat keverjük. A katalizátort kiszűrjük, és a ciklohexadiént vákuumban eltávolítjuk. A dimetil-formamidot 0,1 Hgmm-es vákuumban 55 °C-on ledesztilláljuk, így 27 g (0,14 mól) 3-cianometil-2-metil-8-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridint kapunk.

B) 60,5 g (0,32 mól) 3-cianometil-2-metil-8-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridint és 1600 ml száraz dimetil-formamidot összekeverünk és 15,4 g (0,32 mól), 50%-os olajos nátrium-hidrid-diszperziót adunk hozzá 15 perc alatt. Az elegyet 1,5 órán át keverjük a nátrium-hidrid hozzáadása után. Ezután 38,7 g (0,32 mól) allil-bromidot csepegtetünk

a reakcióelegybe 1 óra alatt, majd további 1 óra hosszat keverjük az elegyet. A dimetil-formamidot vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 1 liter víz és 3 liter kloroform között megosztjuk, a szerves fázist elválasztjuk, 1 liter vízzel mossuk és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradék dimetil-formamidot 0,1 Hgmm-es vákuumban desztilláljuk le, és a maradék olajat 300 ml kloroformban oldjuk, majd 100 g, vékonyrétegekromatográfiás célra készült 60 H jelzésű kovasavgélből képzett rétegen szűrjük át a színes anyagok eltávolítására. Így 29,2 g olajat kapunk.

C) A B) eljárással kapott olajat éteres hidrogén-kloriddal kezelve 29,9 g (0,11 mól) 8-alliloxi-3-cianometil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-hidroklorid-hemihidrátot kapunk, mely 177–179 °C-on olvad.

6. példa

3-Cianometil-2-metil-7-(2-fenil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin

A) 3-Dimetilaminometil-2-metil-7-(2-fenil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin

Egy 1 literes lombikba 112 g 2-metil-7-(2-fenil-etil)-imidazo[1,2-a]piridint, dimetil-amin-hidrokloridot, 15,23 g paraformaldehidet és 450 ml metanolt helyezünk és az elegyet keverés közben 1,5 óra hosszat visszafolyatás közben forraljuk. Ezután ¾ óra hosszat hűtő nélkül forraljuk az elegyet, majd szobahőmérsékletre hűtjük, 45 ml tömény sósavat adunk hozzá és 18 órán át keverjük. A kivált fehér szilárd anyagot szűrjük, metanollal és 200 ml vízmentes éterrel mossuk és szárítjuk.

B) 3-Dimetilaminometil-2-metil-7-(2-fenil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-meto-jodid

1,325 g 3-dimetilaminometil-2-metil-7-(2-fenil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-hidrokloridot 4,5 liter forró vízben oldunk. Az oldatot erősen meglúgosítjuk 50%-os nátrium-hidroxid-oldattal. A lehűtött elegyet 3 × 1,5 liter diklór-metánnal extraháljuk és az egyesített extraktumot 1,5 liter telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A diklór-metános extraktumot forgó bepárlón bepároljuk. A maradék olajat 2,5 liter etanollal oldjuk. Keverés és hűtés közben 232 ml metil-jodidot adunk az oldathoz cseppenként, 1,5 óra alatt. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, s a keverést éjszakán át folytatjuk. A fehér csapadékot kb. 18 órás keverés után kiszűrjük, 1,5 liter etanollal és 3 liter éterrel mossuk. A kapott anyagot a C) reakcióban közvetlenül felhasználjuk.

C) 3-Cianometil-2-metil-7-(2-fenil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin

A B) eljárásban kapott 1,552 g meto-jodid és 310 g nátrium-cianid elegyét 8,4 liter dimetil-formamidban keverés közben, vízfürdőn, 1 óra hosszat melegítjük. A barna szilárd terméket szűrjük, hideg vízzel mossuk és levegőn szárítjuk. Ezt az anyagot 3,8 liter forró metanolban oldjuk és hidrogén-klorid-gázt vezetünk az oldatba, míg erősen savas lesz. Az elegyet hűtjük, majd szűrjük. A terméket metanollal, acetonitrillel és végül éterrel

mosva a cím szerinti vegyületet kapjuk hidroklorid formájában.

A sötét vízben szuszpendáljuk és 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal erősen meglúgosítjuk az elegyet. A terméket diklór-metánnal extraháljuk és az egyesített extraktumot forgó bepárlón koncentrálnak. A maradékot 3,6 liter forró acetonitrillel oldjuk és a kapott oldatot üvegyapot rétegen szűrjük és a szűrletet éjszakán át hűtőszekrényben tartjuk. A kívánt terméket aztán szűrjük, hideg acetonitrillel mossuk; op. 118 °C.

7. példa

3-Amino-2-metil-8-(transz-2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridin-hidroklorid

A) 2-Metil-8-formil-imidazo[1,2-a]piridin

92,8 g (0,76 mól) 2-amino-nikotinaldehid és 114,5 g (0,84 mól) bróm-aceton, valamint 980 ml dimetoxi-etán elegyét 2 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd 65 °C-ra melegítjük, és 14 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. A kivált szilárd anyagot szűrjük, 800 ml abszolút etanolban oldjuk és 6 óra hosszat visszafolyatás közben forraljuk. Az etanol-oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot 0,5 órán át 138 ml 6 n sósav 750 ml vízzel készült oldatával kezeljük. A savas réteget 2 × 300 ml éterrel mossuk és hűtés után 78 ml 50%-os nátrium-hidroxid-oldattal és 25 g nátrium-hidrogén-karbonáttal lúgosítjuk. A vizes réteget diklór-metánnal kirázzuk. Az extraktumokat egyesítjük, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Szűrés után az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, így 2-metil-8-formil-imidazo[1,2-a]piridint kapunk; op. 136–139,5 °C.

B) 2-Metil-8-hidroximetil-imidazo[1,2-a]piridin

56,8 g (0,36 mól) 2-metil-8-formil-imidazo[1,2-a]piridin 400 ml izopropanollal készült szuszpenzióhoz 0 °C-on 8 g (0,21 mól) nátrium-bórhidridet adunk részletekben. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten további két óra hosszat keverjük. A nátrium-bórhidrid feleslegét desztillált víz hozzáadásával elbontjuk, és az oldatot csökkentett nyomáson, 50 °C-on bepároljuk. A maradékot vízben oldjuk és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos extraktumokat egyesítjük és nátrium-szulfáton szárítjuk. Szűrés után a kloroformot csökkentett nyomáson lepároljuk és így 2-metil-8-hidroximetil-imidazo[1,2-a]piridint kapunk.

C) 2-Metil-8-klórmetil-imidazo[1,2-a]piridin

21,4 g (0,13 mól) 2-metil-8-hidroximetil-imidazo[1,2-a]piridint 400 ml diklór-metánban oldunk. Az oldathoz 0 °C-on cseppenként 19 ml tionil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 1 óra hosszat keverjük, majd a diklór-metánt vákuumban eltávolítjuk. A maradékot desztillált vízben oldjuk, 0 °C-on ammónium-hidroxiddal semlegesítjük, és diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Szűrés után a diklór-metánt vákuumban lepároljuk és 2-metil-8-klórmetil-imidazo[1,2-a]piridint kapunk; op. 110–112 °C.

D) Dietil-(2-metil-8-imidazo[1,2-a]piridin-metil)-foszfonát

37,7 g (0,21 mól) 2-metil-8-klórmetil-imidazo[1,2-a]piridint és 91 ml trietil-foszfítot 145–150 °C-on hevítünk 2 órán át. Hűtés után a maradékot petroléterrel eldolgozzuk és éterben oldjuk. Az oldatlan anyagot szűrővel eltávolítjuk és az étert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott olajat diklór-metánnal oldjuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Szűrés után a diklór-metánt csökkentett nyomáson ledesztillálva dietil-(2-metil-8-imidazo[1,2-a]piridil-metil)-foszfonátot kapunk olaj formájában.

E) 2-Metil-8-(2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridin

48,5 g (0,17 mól) dietil-(2-metil-8-imidazo[1,2-a]piridil-metil)-foszfonát és 19,4 ml benzaldehid 400 ml dimetoxi-etánnal készült oldatát 11,6 g (0,48 mól) nátrium-hidrid dimetoxi-etános szuszpenziójához adjuk keverés közben, 0 °C-on.

Egy éjszakán át keverjük az elegyet, majd a dimetoxi-etánt csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot vízzel oldjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános extraktumokat egyesítjük és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Szűrés után a diklór-metánt csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Etilacetátból való átkristályosítás után 101–105 °C-on olvadó 2-metil-8-(2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridint kapunk.

F) 3-Nitrozo-2-metil-8-(2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridin

5,0 g (0,02 mól) 2-metil-8-(2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridin 40 ml ecetsavval és 100 ml vízzel készült oldatához 5 °C-on 2,7 g (0,04 mól) nátrium-nitritet adunk részletekben 10 perc alatt. Az elegyet 0 °C-on keverjük 20 percig, majd szobahőmérsékleten 2 óra hosszat. További 50 ml vizet adunk hozzá és a kivált szilárd anyagot szűrjük, 4 × 500 ml desztillált vízzel alaposan mossuk. Etil-acetátból való átkristályosítás után 158–160 °C-on olvadó 3-nitrozo-2-metil-8-(2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridint kapunk.

G) 2-Amino-2-metil-8-(2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridin

3,0 g (0,01 mól) 3-nitrozo-2-metil-8-(2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridin 50 ml jégcettel és 50 ml vízzel készült elegyéhez 0 °C-on, keverés közben 3,0 g (0,046 mól) cinkport adunk részletekben. Az elegyet Celiten szűrjük; a szűrletet vízzel és diklór-metánnal hígítjuk és 10 °C-on 80 ml 5 n nátrium-hidroxid-oldattal lúgosítjuk. A kapott emulziót Celite rétegen szűrjük, majd a Celite réteget forró kloroformmal gondosan mossuk. A szűrlet rétegeit elválasztjuk és a vizes fázist kloroformmal extraháljuk. A szerves réteget vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk.

Szűrés után a kloroformot vákuumban eltávolítjuk, így 3-amino-2-metil-8-(fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridint kapunk. A szabad bázis 1,0 g-ját (0,004 mól) etil-acetátban oldjuk és 2 ml 3,4 mólos éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá. A szilárd anyagot metanol és etil-acetát elegyből átkristályosítva 241–250 °C-on, bomlás közben olvadó 3-amino-2-metil-8-(transz-2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridin-hidrokloridot kapunk.

8. példa

2-Metil-3-izocianometil-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]piridin

100 mg (0,29 mmól) 2-metil-3-(formil-amino-metil)-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]piridint 0,6 ml di-izopropil-etil-amint és 0,1 ml foszfor-oxi-kloridot tartalmazó 6 ml diklór-metánhoz adunk. Az elegyet 2 óra hosszat keverjük és vízzel hígítjuk. A diklór-metános réteget elválasztjuk, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk.

Szűrés után a diklórmetánt vákuumban eltávolítjuk és így 2-metil-3-izocianometil-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]piridint kapunk; op. 156–163 °C.

9. példa

Transz-2,3-Dimetil-8-(2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridin-hidroklorid

A) 2,3-Dimetil-8-formil-imidazo[1,2-a]piridin 207 g (1,7 mól) 2-amino-nikotinaldehid és 300 g (2,0 mól) 3-bróm-2-butanon 150 ml diklór-metánnal készült oldatát gőzfürdőn melegítjük és hagyjuk az oldószert desztillálni, az elegyet 2 órán át 100–105 °C-on tartjuk.

A reakcióelegyet híg sósavban oldjuk és éterrel extraháljuk. A vizes réteget 20%-os nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük. A kivált szilárd csapadékot szűrjük és etil-acetátból átkristályosítjuk. 145–148 °C-on olvadó 2,3-dimetil-8-formil-imidazo[1,2-a]piridint kapunk.

B) transz-2,3-Dimetil-8-(2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridin-hidroklorid

116 g (0,51 mól) dietil-benzil-foszfonát 300 ml dietil-formamiddal készült oldatát keverés közben 28 g (0,052 mól) nátrium-metoxiddal kezeljük. 30 g (0,46 mól) 2,3-dimetil-8-formil-imidazo[1,2-a]piridint adunk hozzá részletekben 35 perc alatt, miközben a hőmérsékletet 30–35 °C között tartjuk. 2,5 órás, szobahőmérsékleten való keverés után az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a maradékot 300 ml diklór-metán és 500 ml víz között megosztjuk.

A diklór-metános réteget elválasztjuk és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A szilárd anyagot 3 × 100 ml éterrel eldolgozzuk és az oldatlan részeket az éteres oldatból kiszűrjük. Az éteres szűrleteket egyesítjük és éteres hidrogén-kloriddal kezeljük. A szilárd anyagot vízből átkristályosítva transz-2,3-dimetil-8-(2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridint kapunk; op. 240–255 °C.

10. példa

8-Benziloxi-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin

A) 8-Bróm- és 8-klór-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin elegye

6,38 g 2-amino-3-klór-pirazin, 7,44 g 3-bróm-2-butanon és 2,5 ml vízmentes metanol kevert elegyét 100 °C-os fürdőben 18 óra hosszat melegítjük. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és vizes nátri-

um-hidrogén-karbonát és metilén-klorid között megosztjuk. A rétegeket elválasztjuk és a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk. 8-Klór- és 8-bróm-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin elegyét kapjuk, mely 169,5–172 °C-on olvad etil-acetátból való átkristályosítás után.

B) 3,13 g benzilalkohol 10 ml száraz dimetilformamiddal készült oldatát 1,39 g 50%-os olajos nátrium-hidrid-diszperzió 20 ml dimetil-formamiddal készült és kevert szuszpenziójához adjuk és 2 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. 4,79 g A) lépésben kapott termék 50 ml száraz dimetil-formamiddal készült és kb. 15 °C-ra hűtött oldatához adjuk a fenti elegyet és szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. A reakcióelegyet forgó bepárlóban csökkentett nyomáson (55 °C/0,2 torr) koncentráljuk és a maradékot víz és metilén-klorid között megosztjuk.

A szerves és vizes rétegeket elválasztjuk és a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot hideg izopropiléterrel eldolgozzuk. A szilárd anyagokat szűrjük és metanol és izopropiléter elegyből átkristályosítjuk, így a spektroszkópiás adatok, valamint az égetéses analízis alapján meghatározva 8-benziloxi-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]pirazint kapunk; op. 104,5–109,5 °C.

11. példa

8-Benziloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin

A) 8-Klór-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin

0,53 g 2-amino-3-klór-pirazin és 0,84 g 90%-os klór-aceton elegyét 100 °C-on tartjuk 3 óra hosszat. Ezután 0,41 g trietil-amint adunk hozzá és a hevítést 17 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyhez metilén-kloridot és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk élénk keverés közben. A szerves és vizes rétegeket elválasztjuk és a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízzel mossuk és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a maradék kátrányt hexán és éter 1 : 1 arányú elegyével keverjük. Az oldatlan részeket kiszűrjük, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és így 8-klór-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazint kapunk; op. 127,5–130 °C.

B) 1,84 g benzilalkohol 10 ml száraz dimetil-formamiddal készült oldatát 0,86 g, 50%-os olajos nátrium-hidrid-suszpenzió 5 ml száraz dimetil-formamiddal készült és kevert szuszpenziójához adjuk és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük.

2,60 g 8-klór-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin 15 ml száraz dimetil-formamiddal készült és kb. 10–15 °C-ra hűtött oldatát adjuk a fenti elegyhez, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet vákuumban be-

pároljuk és a maradékot éterrel eldolgozzuk, szűrjük és így 99,5–101,5 °C-on olvadó, a spektroszkópiai adatok, valamint az égetéses analízis alapján meghatározva 8-benziloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazint kapunk.

12. példa

8-Benziloxi-2-metil-3-nitrozo-imidazo[1,2-a]pirazin

14,2 g 2-metil-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]pirazin, 129,3 g n-butyl-nitrit és 142 ml p-dioxán oldatát visszafolytatás közben 0,5 óra hosszat forraljuk és a kis mennyiségű gumyszerű anyagról dekantáljuk. A felülúszó oldatot vákuumban keverjük (40 °C/0,1 mm) és a maradékot ciklohexánnal azeotrop-desztilláljuk, így 8-benziloxi-2-metil-3-nitrozo-imidazo[1,2-a]pirazint kapunk lágy, zöld szilárd anyag formájában, melyet PMR- és tömegspektruma alapján azonosítottunk.

13. példa

3-Amino-8-benziloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin

18,3 g 8-benziloxi-2-metil-3-nitrozo-imidazo[1,2-a]pirazint 280 ml ecetsavban oldunk és 140 ml vízzel hígítjuk az oldatot, majd 18 °C-ra hűtjük; ekkor további 100 ml ecetsavat adunk hozzá. 19,2 g cinkport adagolunk az elegyhez 10 perc alatt, 18–30 °C között, majd 2 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten.

A reakcióelegyet 45 °C-on vákuumban bepároljuk, és a maradékot 700 ml, diklór-metán és víz 5 : 2 térfogatarányú elegyében oldjuk és 100 ml 5 ml nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A kapott szuszpenziót Celiten szűrjük, a szűrőlepenyt diklór-metánnal mossuk és az egyesített szűrletet és mosófolyadékot elkülönítjük. A vizes réteget 3 × 100 ml diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumokat egyesítjük és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és barna szilárd anyagot kapunk. Gyors, kovasavgélen, etil-acetáttal végzett kromatográfias tisztítás után 126,5–133 °C-on olvadó 3-amino-8-benziloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazint kapunk, mely etil-acetátból átkristályosítva analitikai tisztaságú és 134,5–136 °C-on olvad. A szabad bázist éteres hidrogén-kloriddal kezelve 3-amino-8-benziloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-hidrokloridot kapunk; op. 119,5–120,5 °C (bomlik).

14. példa

2-Metil-3-metilamino-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]piridin

8,9 g (0,035 mól) 3-amino-2-metil-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]piridint feloldunk 90 ml hangyasav-etilészterben és az oldatot 24 óra hosszat visszafolytatás közben forraljuk. A reakcióelegyet 0 °C-ra lehűtjük és a képződött szilárd anyagot kiszűrjük. Metanol és etilacetát elegyből átkristályosítva

4,2 g (0,015 mól, 42%) 3-formamido-2-metil-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]piridint kapunk, amely 191–192 °C-on olvad.

A kapott 3-formamido-2-metil-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]piridinhez 30 ml vízmentes tetrahydrofuranban 0 °C-on 0,25 óra alatt 25 ml 1 mólos tetrahydrofuranos borán-oldatot adunk, miközben az elegyet 0–5 °C-on tartjuk. A hozzáadás után a reakcióelegyet további 20 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. A borán feleslegét –20 °C-on 6,5 ml 6 mólos sósavval elbontjuk és az illékony anyagokat csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott maradékot vízben oldjuk és 5 mólos nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A lúgos vizes oldatot 3-szor 200 ml diklór-metánnal extraháljuk. A diklórmetános kivonatokat egyesítjük és nátrium-szulfáton szárítjuk. Szűrés után a diklórmetánt csökkentett nyomáson eltávolítva 2,1 g szilárd anyagot kapunk. Kovasavgélen kloroform, etanol és tömény ammónium-hidroxid 90 : 2 : 0,5 térfogatarányú elegyével kromatografálva 1,9 g szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot acetonitrilben oldjuk és 10 ml 3 mólos éteres sósavval reagáltatjuk. A képződött szilárd anyagot kiszűrjük, éterrel alaposan mossuk és szárítjuk. 1,8 g (0,006 mól, 76%) cím szerinti vegyületet kapunk hidroklorid alakjában. Olvadáspontja 193,5–194 °C.

15. példa

3-Izocianometil-2-metil-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]piridin

7,6 g (0,028 mól) 3-hidroxi-2-metil-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]piridinnek 250 ml tetrahydrofuranból készült oldatához 0 °C-on keverés közben 3,5 g (0,030 mól) metánszulfonil-klorid és 3,87 g (0,030 mól) dizopropil-etil-amin 50 ml tetrahydrofuranból készült oldatát csepegtetjük. 1,5 óra hosszat 0 °C-on keverjük, majd az oldatot 0–5 °C-on ammóniával telítjük. A csapadék feloldására metanolt adunk az elegyhez és az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk. Az illékony anyagokat csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékot 800 ml etilacetátban oldjuk. Az etilacetátos oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Szűrés után az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott szilárd anyagot kovasavgélen 7% metanolt tartalmazó kloroformmal eluálva kromatografáljuk. 3,5 g (0,011 mól, 40%) 3-aminometil-2-metil-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]piridint kapunk. Olvadáspontja 118–127 °C.

2,2 g (0,007 mól) 3-aminometil-2-metil-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]piridint 150 ml hangyasav-etilészterben 3 óra hosszat visszafolytatás közben forralunk. Lehűlés után 500 ml etilacetátot adunk hozzá és az etilacetátos oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Szűrés után az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva 2,0 g (0,006 mól, 86%) 3-formilaminometil-2-metil-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]piridint kapunk. Olvadáspontja 147–153,5 °C.

1,0 g (0,003 mól) 3-formilaminometil-2-metil-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]piridint hozzáadunk 6 ml dizopropil-etil-amin és 1 ml foszforoxikloridot tartalmazó 60 ml diklór-metánhoz. Az elegyet 2 óra hosszat keverjük, majd vízzel hígítjuk. A diklórmetános réteget elválasztjuk, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk. Szűrés után a diklórmetánt csökkentett nyomáson eltávolítva szilárd anyagot kapunk. Acetonitrilből átkristályosítva 0,85 g (0,0026 mól, 85%) cím szerinti vegyületet kapunk.

Az előzőekben ismertetett eljárások alkalmazásával és megfelelő kiindulási anyagokból kapjuk a következő vegyületeket:

1. 2,3-Dimetil-8-[1-E-(3-fenil-propenil)]-imidazo[1,2-a]piridin; a hidrogén-klorid-só olvadáspontja: 201–204 °C (bomlik).

2. 2,3-Dimetil-8-(2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridin; a hidroklorid-metanolát ($\cdot \text{HCl} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$) olvadáspontja: 243–255 °C.

3. 3-Cianometil-2-metil-8-[E-1-(2-fenil-1-etenil)]-imidazo[1,2-a]piridin; olvadáspontja: 133–136 °C.

4. 3-Cianometil-2-metil-8-[E-1-(3-fenil-propenil-1-yl)]-imidazo[1,2-a]piridin; olvadáspontja: 143–145,5 °C.

5. 3-Cianometil-2-metil-6-(2-fenil-etil)imidazo[1,2-a]piridin; olvadáspontja: 139–141 °C.

6. 3-Amino-8-benziloxi-2-etil-imidazo[1,2-a]piridin; olvadáspontja: 109–110 °C.

7. 3-Amino-8-benziloxi-2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin; a hidroklorid-monohidrát olvadáspontja: 181–183 °C.

8. 3-Amino-2-metil-8-(2-fenil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin; a hidroklorid, mely 1 mól metanolt és ¼ mól vizet tartalmaz 74,5 °C-on olvad.

9. 3-Amino-2-metil-8-(3-tienil-metoxi)-imidazo[1,2-a]piridin; a hidroklorid olvadáspontja 187 °C (bomlik).

10. 3-Dimetilamino-2-metil-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]piridin; a hidroklorid olvadáspontja 187 °C (bomlik).

11. 3-Amino-8-benziloxi-2,6-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin; olvadáspontja 141–142 °C.

12. 8-Benziloxi-3-etilamino-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin; a hidroklorid olvadáspontja 191 °C (bomlik).

13. 3-Amino-2-metil-8-[(3-tienil-metil)-amino]-imidazo[1,2-a]piridin; olvadáspontja: 161–163 °C.

14. 3-Amino-2-metil-8-[Z-(2-fenil-etenil)]-imidazo[1,2-a]piridin; az ½ mól vizet tartalmazó hidrát 116–125 °C között olvad.

15. 3-Amino-8-(4-klór-benziloxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin; az ¼ mól vizet tartalmazó hidrát olvadáspontja 156–158 °C (bomlik).

16. 3-Amino-2-metil-7-(2-fenil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin; olvadáspontja: 143–144 °C.

17. 3-Amino-2-metil-8-(2-tienil-metoxi)-imidazo[1,2-a]piridin; a ⅓ mól vizet tartalmazó hidrát olvadáspontja 147–149 °C.

18. Transz-3-Amino-2,6-dimetil-8-(2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridin; a hidroklorid olvadáspontja: 273–275 °C.

19. 3-Amino-8-(2-fluor-benziloxi)-2-metil-imida-

zo[1,2-a]piridin; az ¼ mól vizet tartalmazó hidrát olvadáspontja 151–152,5 °C.

20. 3-Amino-8-(4-fluor-benziloxi)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin; az ¼ mól vizet tartalmazó hidrát olvadáspontja 165–166 °C.

21. 3-Amino-8-benzilamino-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin; olvadáspontja: 145–155 °C (bomlik).

22. 3-Amino-2-metil-8-(2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridin a ¾ mól vizet tartalmazó hidroklorid bomlásponjtja 241–250 °C.

23. 3-Amino-2-metil-6-(2-fenil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin; olvadáspontja: 120–122 °C.

24. 3-Amino-2-metil-8-[E-1-(3-fenil-propen-1-il)-imidazo[1,2-a]piridin; a hidroklorid olvadáspontja 222–224 °C (bomlik).

25. 3-Etilamino-2-metil-8-(2-fenil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin; olvadáspontja 145–147 °C (bomlik).

26. 3-Amino-2,7-dimetil-8-(2-fenil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin; olvadáspontja °C.

27. 8-Benziloxi-3-izocianometil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin; olvadáspontja 156–163 °C.

A további, a találmány szerinti előállított vegyületek az I–V. táblázatban láthatók.

16. példa

A 3-amino-8-benziloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazint előállíthatjuk a 13. példában leírtakkal analóg módon 8-benziloxi-2-metil-3-nitro-imidazo[1,2-a]pirazin (o.p. 131–135 °C) redukálásával.

A kiindulási vegyület a 8-benziloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin ismert módon végzett nitrálásával készül.

I. táblázat
VI. általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R ₄	R ₅	o.p. °C
28.	(8)–O–CH ₂ –	H	
29.	(8)–CH=CH–	H	sötétzöld, szilárd
30.	(8)–CH ₂ –CH ₂ –	H	131,5–132,5 (bomlik)
31.	(6)–CH ₂ –CH ₂ –	H	114–115 (bomlik)
32.	(8)–O–CH ₂ –	H	147,5–148,5 (bomlik)
33.	(8)–O–CH ₂ –	(7)–CH ₃	118–120
34.	(8)–O–CH ₂ –	H	120–122
35.	(7)–CH ₂ –CH ₂ –	H	116–118 (bomlik)
36.	(8)–CH=CH–	H	158–160
37.	(8)–O–CH ₂ –	H	133–134 (bomlik)

II. táblázat
VII. általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R ₄	o.p. °C
38.	(8)–CH=CH–	134–136
39.	(5)–CH ₂ –CH ₂ –	118–119
40.	(7)–CH ₂ –CH ₂ –	118
41.	(8)–O–CH ₂ –CH=CH ₂	177–179













III. táblázat
VIII. általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R ₄	R ₅	o.p. °C
42.	(8)–CH=CH–	(6)–CH ₃	149–150
43.	cisz- (8)–CH=CH–	H	174–177
43a	transz- (8)–CH=CH–	H	240–255
44.	(7)–CH ₂ –CH ₂ –	H	88–93
45.	(6)–CH ₂ –CH ₂ –	H	105–107
46.	(5)–CH ₂ –CH ₂ –	H	101–103
47.	(5)–O–CH ₂ –	H	110
48.	(6)–CH ₂ –	H	216–218

IV. táblázat
IX. általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R ₄	R ₅	o.p. °C
49.	(8)–CH=CH–	(6)–CH ₃	93–94
50.	cisz- (8)–CH=CH–	H	világossárga, szilárd
51.	transz- (8)–CH=CH–	H	100–102
52.	(6)–CH ₂ –CH ₂ –	H	104–105
53.	(5)–CH ₂ –CH ₂ –	H	86–88
54.	(8)–CH=CH– CH ₂ –	H	73,5–78
55.	(5)–O–CH ₂ –	H	(HCl) 136,5–138,5
56.	(6)–O–CH ₂ –	H	(HBr) 228–230
57.	(7)–CH ₂ –CH ₂ –	H	(·HCl · ¼ H ₂ O) 92–122

V. táblázat
X. általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R ₂	R ₄	R ₅	R ₆	o. p. °C
58.	—CH ₃	(8)—O—CH ₂ — 	H	H	(·H ₂ PO ₄ ·1,33H ₂ O) 214 215,5 (bomlik)
59.	—CH ₃	(8)—O—CH ₂ — 	H	—CH ₃	(·HCl·0,25H ₂ O) 193,5 194
60.	—C(CH ₃) ₃	(8)—O—CH ₂ — 	H	H	173 175
61.	—CH ₃	(8)—O—CH ₂ —CH ₂ — 	H	H	(·HCl·¼H ₂ O) 138 140 (bomlik)
62.	—CH ₃	(5)—CH ₂ CH ₂ — 	H	H	(·HCl) 236 238
63.	—CH ₃	(8)—CH ₂ CH ₂ — 	(6) —CH ₃	H	(·HCl) 218 220
64.	—CH ₃	(8)—O—CH ₂ — 	(6) —Cl	H	157 158
65.	—CH ₂ CH ₂ CH ₂	(8)—O—CH ₂ — 	H	H	115 117
66.	—CH(CH ₃) ₂	(8)—O—CH ₂ — 	H	H	167 169
67.	—CH ₂ CH ₂ CH ₃	(8)—O—CH ₂ — 	H	H	88 89
68.	—CH ₃	(8)—O—CH ₂ — 	H	H	120 121 (bomlik)
69.	H	(8)—O—CH ₂ — 	H	H	(HCl) 209 210

70. 8-Benzil-3-cianometil-2-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin, o. p. 131,5–134,5 °C.

71. 8-(3-Furanil-metoxi)-3-cianometil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin, o. p. 150–151,5 °C.

72. 8-[4-(terc-butil)-benziloxi]-3-cianometil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin, o. p. 163–165 °C.

Előnyös találmány szerinti imidazo[1,2-a]pirazin-vegyületek a következők:

8-benziloxi-3-cianometil-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin;

8-benziloxi-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin;

3-amino-8-benziloxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin és

8-benziloxi-3-etilamino-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin.

A „gyógyászati lag elfogadható só” kifejezés minden olyan söt magába foglal, ahol a savas hidrogén az aminnal savaddíciós söt képez (pl. a 3-amino-8-benziloxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin foszfát-sója).

A gyógyászati lag elfogadható savaddíciós söt képzésére megfelelő savak például a hidrogénklorid, kénsav, foszforsav, salétromsav, ecetsav, propionsav, maleinsav, aszkorbinsav, citromsav és hasonlóak.

A savaddíciós sókat a szakember számára jól ismert módon állítjuk elő.

A találmány szerinti vegyületek alkalmasak olyan gyomorfekélyek kezelésére, melyek jellege lehetővé teszi, hogy a vegyületek a gyomorfekély-megbetegedés szimptomáit megszüntessék (beleértve a stressz-okozta fekélyesedést) és az emésztőrendszeri és/vagy nyombélfekélyek gyógyítását elősegítik. Az I általános képletű vegyületek fekélyellenes hatását olyan vizsgálatokkal határoztuk meg, melyek a vegyületek gyomorsav-kiválasztást csökkentő hatását mérik patkányban és kutyában, és sejtvédő (cytoprotective effect, melyet az irodalomban

pucoprotective effect-nek is neveznek) hatását mérik patkányokban. A vegyületek alkalmasak olyan gyulladásgátló, analgetikus szerekkel, mint az aszpirin, indometacin, fenilbutazon, ibuprofen, naproxen, tometin és más szerekkel való együttagolásra, melyek mellékhatásukkal az emésztőrendszer károsításához hozzájárulnak.

A találmány szerinti vegyületeknek az alkalmazás során mutatott tulajdonságaik értékelésére olyan standard biológiai vizsgálatokat végeztünk, melyekben a vegyületeket abszolút értelemben és ismert vegyületekkel összehasonlítva is vizsgáltuk, annak érdekében, hogy megállapítsuk, vajon a vegyületek gyomorfekély-megbetegedés, nyombélfekély és gyógyszer által okozott gyomorfekélyesedés kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmasak-e. Ilyen vizsgálat például, amikor a gyomorváladék összegyűjtésére alkalmas, aszeptikus sebészeti körülmények között behelyezett Heidenhain gyomorzacskóval vagy egyszerű gyomorsipollyal ellátott kutyákkal kísérletezünk. A vizsgálandó vegyületeket megfelelő, meghatározott és jól ismert hordozókban adagoljuk intravénásan vagy orálisan. A gyomor kiválasztásának stimulálására alkalmazott agonisták között említhetjük például a hisztamin, pentagasztint és élelmet a Heidenhain zacskóval ellátott kutyákban és insulin-hypoglycemiát (a hisztamin és pentagastrin mellett) a gyomorsipollyal ellátott kutyákban.

Császármetszéssel világra hozott Sprague-Dawley him patkányokat használtunk az elköltéses technikával végzett kiválasztási és az aszpirinindukált fekélyellenes vizsgálatokra.

Ezekből és más vizsgálatok eredményeiből, valamint ismert fekélyellenes szerekkel való összehasonlítás alapján a találmány szerinti vegyületek alkalmasak a fentebb említett fekélyes megbetegedések orális kezelésére kb. 0,5–50 mgm/kg testsúly/

nap dózisban, előnyösen naponta 3–4 alkalommal adagolva. Azokban az esetekben, amikor a találmány szerinti vegyület parenterális (például intravénás) adagolása kívánatos, a vegyületeket 0,01–10 mg/kg dózisban egyetlen vagy több részletben adjuk be. Természetesen a dózis nagysága többek között a betegség súlyosságától és a kezelendő beteg korától és általános állapotától függ. Az ajánlott dózistartomány a találmány szerinti előnyös vegyületek esetében orálisan 75–1600 mg/nap, 3 vagy 4 részre osztva, mely megszünteti a gyomorfekély szimptomáit és elősegíti a gyomor- és/vagy nyombélfekély gyógyulását.

A találmány szerinti vegyületeket gyomorfekély-megbetegedések, gyomor- és nyombélfekély kezelésére és a gyógyszer okozta gyomorfekély megelőzésére és kezelésére dóziségség formájában, így tabletták, kapszulák, pirulák, porok, granulák, steril parenterális oldatok vagy szuszpenziók, szuppozitóriumok és hasonló formájában adagoljuk. Az ilyen készítményeket a szakember által jól ismert standard módszerekkel állítjuk elő. Néhány készítmény előállítását a következő példákban mutatjuk be.

Készítmények

A következő készítmények azokat a dózisformákat szemléltetik, melyek a találmány szerinti fekélyellenes szerek esetében alkalmazhatók. Ezekben a példákban a „hatóanyag” megnevezés a következő vegyületeket jelenti:

- 3-amino-2-metil-8-(2-fenil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin;
- 2,3-dimetil-8-(2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridin;
- 3-cianometil-2-metil-8-[E-1-(3-fenil-propen-1-il)]-imidazo[1,2-a]piridin;
- 8-benziloxi-3-amino-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin és
- 8-benziloxi-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin.

Helyettesíthetünk azonban bármely említett vegyületet más I általános képletű vegyület vagy gyógyszerileg elfogadható sójának hatásos mennyiségével.

1. Készítmény

Tabletták

Komponensek:	mg/tabletta	mg/tabletta
1. Hatóanyag	25,0	400
2. Tejcukor, finom por, USP	114	241,5
3. Kukoricakeményítő, USP	25,0	50,0
4. Kukoricakeményítő, desztillált vízzel készült 5%-os paszta formájában	10,0	35,0
5. Kukoricakeményítő, USP	25,0	50,0
6. Magnézium-sztearát, USP	1,00	3,50
	200	780

Előállítása

Az 1., 2. és 3. számú komponenseket megfelelő keverőben 5–15 percig keverjük. Szükség esetén finom szitán (#40) átengedjük. 5–10 percig újramezünk, és a 4. komponenssel granuláljuk. A nedves granulátumot durva szűrőn (#6) átnyomjuk megfelelő őrlőberendezés segítségével. A nedves granulátot 40–50 °C-on éjszakán át szárítjuk. A száraz granulátot őrljük, 20-as számú szitán át bocsát-

juk. Hozzáadjuk az 5. komponenst és 5–10 percig keverjük. Hozzáadjuk a 6. komponenst is és további 3–5 percig keverjük a keveréket és alkalmas tablettázógépen megfelelő méretű és súlyú tablettákká préseljük.

2. Készítmény

Kapszulák	mg/kapszula	mg/kapszula
10. Komponensek		
1. Hatóanyag	25,0	400
2. Tejcukor, finom por, USP	144	191,5
3. Kukoricakeményítő, USP	30,0	105
4. Magnézium-sztearát, USP	1,00	3,50
15.	200	700

Előállítás:

20. Az 1., 2. és 3. komponenseket megfelelő keverőben 5–10 percig keverjük. Szükség esetén finom szitán (#40) átengedjük. 5–10 percig ismét keverjük, hozzáadjuk a 4. komponenst és további 3–50 percig keverjük. Megfelelő kapszulázó berendezéssel a keveréket megfelelő méretű kétrészes zselatin kapszulába töltjük.

3. Készítmény

30. Szuszpenziók	Komponensek	
	A) készítmény (mg/ml)	B) készítmény (mg/ml)
35. Hatóanyag	5,0	80,0
Szacharóz	600,0	600,0
Benzilalkohol	10,0	10,0
Metilcellulóz (15 cps)	4,0	4,0
Polysorbate 80	5,0	5,0
Vanilin	0,2	0,2
40. Tisztított vízzel feltöltve	1,0 ml-re	1,0 ml-re

Előállítás

45. 1. A végső térfogat kb. 40%-ának megfelelő tisztított vizet egy rozsdamentes acélból készült edénybe tesszük. Forrásig melegítjük. Megfelelő keverővel keverjük. A keverést az egész eljárás alatt folytatjuk.

50. 2. Hozzáadjuk a szacharózt és feloldjuk.
3. Lassan beadagoljuk a metilcellulózt, és jól diszpergáljuk.
4. Az elegyet szobahőmérsékletre kezdjük hűteni.

55. 5. Hozzáadjuk a polysorbate 80-at, benzilalkoholt és vanilint, és jól diszpergáljuk.
6. Hozzáadjuk a hatóanyagot és egyenletes diszperziót készítünk.

60. 7. A kapott szuszpenziót ezután 25 °C-on, tisztított vízzel a végső térfogatra töltjük fel.

65

4. Készítmény

Parenterális készítmények

Komponensek	mg/ml
Hatóanyag	25,0
Metil-parabén	1,30
Propil-parabén	0,20
Nátrium-hidrogén-szulfít	3,20
Dinátrium-edetát	0,20
Nátrium-szulfát	2,60
Injekciós vízzel	1,0 ml-re kiegészítve.

Előállítás:

1. A parabéneket a végső térfogat mintegy 85%-ának megfelelő mennyiségű injekciós vízben oldjuk 65–70 °C-on.
2. Az oldatot 25–35 °C-ra hűtjük. Hozzáadjuk és feloldjuk a nátrium-hidrogén-szulfátot, a dinátrium-edetátot és a nátrium-szulfátot.
3. Hozzáadjuk és feloldjuk a hatóanyagot.
4. Az oldatot injekciós vízzel a végső térfogatra egészítjük ki.
5. Az oldatot 0,22 μ -os membránszűrőn szűrjük és a megfelelő tárolóedényekbe öntjük.
6. Végül autoklávban sterilizzük.

5. Készítmény

Injektálható szuszpenzió

Hatóanyag (steril)	mg/ml
Benzilalkohol	50,0
Metil-parabén	9,0
Propil-parabén	1,8
Nátrium-karboximetil-cellulóz	0,2
Polietylenglikol 4000	5,0
Povidon	10,0
Nátrium-citrát	5,0
Dinátrium-edetát	15,0
Injekciós vízzel	0,1
	1,0 ml-re kiegészítve.

Előállítás:

1. A parabéneket az injekciós víz egy részében 65–70 °C-on feloldjuk.
2. Az oldatot 25–35 °C-ra hűtjük. Hozzáadjuk és feloldjuk a benzilalkoholt, nátrium-citrátot, dinátrium-edetátot, polietylenglikol 4000-t, povidont és a nátrium-karboximetil-cellulózt.
3. Az oldatot szűrjük és autoklávban sterilizzük.
4. A hatóanyagot feliszapoljuk és egy koloid malmon átbocsátjuk.
5. Jól összekeverjük a 3. lépésben kapott oldattal és ismét átbocsátjuk a malmon.
6. A szuszpenziót a végső térfogatra/súlyra beállítjuk és steril tárolóedényekbe töltjük.

6. Készítmény

Szuppozitóriumok

A) készítmény	mg/szuppozitórium
Hatóanyag	5,0 mg
Kakaóvaj	1995,0 mg
	2,0 g

Előállítás:

1. A kakaóvaját 32–35 °C-on megolvasszjuk.
 2. Hozzáadjuk a hatóanyagot és alaposan elkeverjük.
 3. Teflonbélésű formába öntjük és hűtőszekrényben dermesztjük az anyagot. Megfelelő ideig hűtőszekrényben tartjuk.
 4. Kivesszük a szuppozitóriumokat a formából.
- | | |
|-----------------------|-------------------|
| B) készítmény | mg/szuppozitórium |
| Hatóanyag | 100,0 |
| Polietylenglikol 1000 | 1824,0 |
| Polietylenglikol 4000 | 76,0 |
| | 2,0 g |

Előállítás:

- 15 1. A polietylenglikol 1000-t és polietylenglikol 4000-t egy tartályban megolvasszjuk.
2. Hozzáadjuk a hatóanyagot. Jól elkeverjük.
3. Formába öntjük és hűtőszekrényben dermesztjük az anyagot. Megfelelő ideig hűtőszekrényben tartjuk.
- 20 4. Kivesszük a szuppozitóriumokat a formából. A következő vegyületek fekélyellenes hatását vizsgáltuk meg részletesebben:
 - 25 1. vegyület: 3-amino-2-metil-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]pirazin,
 2. vegyület: 3-(N-etil-amino)-2-metil-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]pirazin-hidroklorid,
 3. vegyület: 2,3-dimetil-8-benziloxi-imidazo[1,2-a]pirazin.
- 30 A vegyületek fekélyellenes hatásának meghatározására patkányokon végeztünk gyomorsav-kiválasztást gátló és sejtvédő hatás meghatározására irányuló vizsgálatokat.

Gyomorsav-kiválasztást gátló hatás

- 35 150–200 g-os him patkányokat (Charles River CD, albino) használtunk a gyomorszáj elkötési módszerhez a gyomorsav-kiválasztást gátlásának meghatározásához. 24 óra hosszat éheztetett patkányokat rövid hatásidejű barbiturát-altatóval (Brevital) érzéstelenítettünk. A sebészeti szintű altatás alatt az állatok hasüregét megnyitottuk és gyomorszájukat szorosan elkötöttük. A gyomor visszahelyezése után a hasüreget és a sebet csipőkkel lezártuk. A vizsgálandó vegyületeket 2,5%-os Tween 80 oldatba szuszpendáltuk és 40 mg/kg adagban, 0,5 ml/200 g mennyiségben intraperitoneálisan adtuk be. A beadás után 4 órával az állatokat megöltük és gyomrukot eltávolítottuk. A gyomortartalmat összegyűjtöttük és mennyiségét feljegyeztük. Ebből mintát vettünk és a savkoncentrációt 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal 7,0 pH-végértékre titrálva automatikus berendezéssel határoztuk meg. A savkiválasztást a gyomortartalom mennyiségének (literben) és a savkoncentrációnak (miliegyenérték/liter) a szorzatából határoztuk meg és a savkiválasztást miliegyenérték/4 óra mértékegységben kaptuk. Mindegyik vegyületet 6 patkányon vizsgáltunk, a kontroll csoport 8 patkányból állt. A százalékos gátlást a következő képlet alapján számítottuk: $100 - [100 \cdot (\text{vegyületek átlagos savkiválasztás gátlása} / \text{kontroll átlagos savkiválasztás gátlása})]$.

Az eredményeket a VI. táblázatban ismertetjük.

VI. táblázat
Savkiválasztás-gátlás

Vegyület	gátlás, %
1.	79
2.	48
3.	81

Az eredmények azt mutatják, hogy a vizsgált vegyületek patkányokon hatékonyan bizonyultak a savkiválasztás gátlásában. Hatékonyan nevezhető az a vegyület, amely a savkiválasztást legalább 30%-osan gátolja.

Sejtvédő hatás

A kísérlet előtt 20 órával a patkányokat éhezettük és szomjaztattuk. Mindegyik vegyületet 0,4% metil-cellulóz tartalmazó fiziológiás nátrium-klorid-oldatban perorálisan adtuk be 30 perccel egy ml vízmentes etanol perorális beadása előtt. Az etanol beadása után 1 órával az állatokat megöltük és gyomrokat eltávolítottuk. A gyomrokat nagy-görbületük mentén felnyitottuk, az etanol által kiváltott mindegyik lineáris véres sérülést megszámtoltuk és összesítettük. Az eredményeket mindegyik vizsgálati csoportnál tapasztalt átlagos sérülés alapján határoztuk meg. Az 50%-os etanol-kiváltotta károsodástgátló adagot (ED₅₀) lineáris regressziós analízissel számítottuk ki. Az eredményeket a VII. táblázatban ismertetjük.

VII. táblázat
Sejtvédő hatás

Vegyület	ED ₅₀ (mg/kg)
1.	9
2.	6
3.	15

Az eredmények azt igazolják, hogy a vizsgált vegyületek sejtvédő hatást fejtenek ki az etanollal kiváltott fekély esetén. Egy vegyület hatásosnak tekinthető, ha ED₅₀ értéke kisebb, mint 50 ml/kg.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű imidazo[1,2-a]piridinek és -pirazinok - ebben a képletben B jelentése —CH= vagy —N=; és ha B jelentése —CH= csoport, R₂ hidrogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot, R₃ hidrogénatomot, halogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot jelent, és R₃ jelentése kevés szénatomos alkilcsoport, —CH₂CN, —NO, —CH₂NC vagy



nem hidrogénatomot jelent, hidrogénatomot is jelenthet, és R₄ az 5-ös, 6-os vagy 7-es helyzetben kapcsolódhat és —O—R₈—Ar, —NH—R₈—Ar, —R₈—Ph, —CH=CH—Ph, —CH=CH—CH₂—Ph vagy —O—CH₂—CH=CH₂ csoportot jelent; vagy R₃ jelentése a fenti, és R₄ a 8-as helyzetben kapcsolódik és

—CH=CH—Ph, —CH=CH—CH₂—Ph vagy —O—CH₂—CH=CH₂ csoportot jelent;

5 vagy R₃ jelentése —NO, —CH₂NC vagy —N $\begin{matrix} \text{R}_6 \\ \text{R}_7 \end{matrix}$

csoport és R₄ a 8-as helyzetben kapcsolódik és —O—R₈—Ar, —NH—R₈—Ar vagy

10 —R₈—Ph csoportot jelent; és ha B jelentése —N=, R₅ jelentése a fenti, R₂ hidrogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot, R₃ hidrogénatomot, kevés szénatomos alkilcsoportot, —CH₂CN, —NO csoportot vagy —NR₆R₇ általános képletű csoportot és R₄ —O—R₈—Ar,

15 —NH—R₈—Ar, —R₈—Ph, —CH=CH—Ph vagy —CH=CH—CH₂—Ph csoportot jelent, és a fenti meghatározásokban R₆ és R₇ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot lehet; R₈ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú kevés szénatomos alkilcsoport, Ar tienil-, furanil-, piridil-, fenilcsoportot vagy egy

20 halogénatommal vagy kevés szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoportot és Ph adott esetben egy halogénatommal vagy kevés szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoportot jelent - valamint a megfelelő 5,6,7,8-tetrahydro-származékok, továbbá gyógyászati lag elfogadható sóik előállítására *azzal jellemezve*, hogy

30 a) egy II általános képletű vegyületet egy III általános képletű vegyülettel - ezekben a képletekben B, R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a tárgyi körben megadott, kivéve, ha R₃-ban szabad aminocsoport van jelen, az ilyen vegyületet védett alakban használjuk, és a védőcsoportot a reakciót követően eltávolítjuk, Z' jelentése kilépőcsoport, előnyösen halogénatom - reagáltatunk, vagy

35 b) R₄ helyén —O—R₈—Ar, —O—CH₂—CH=CH₂ vagy —NH—R₈—Ar csoportot tartalmazó I általános képletű vegyületek előállítására - ahol R₈ és Ar jelentése a tárgyi körben megadott - egy IV általános képletű vegyületet egy V általános képletű vegyülettel - ezekben a képletekben B, R₂, R₃ és R₅ jelentése a tárgyi körben megadott, Z és Z' egyikének jelentése klór-,

40 bróm- vagy jódatom, a másik hidroxil- vagy aminocsoport, és R₄ —R₈—Ar vagy —CH₂—CH=CH₂ csoportot jelent - reagáltatunk, vagy

45 c) R₄ helyén —CH=CH—Ph vagy —CH=CH—CH₂—Ph csoportot tartalmazó I általános képletű vegyületek előállítására egy IV általános képletű vegyületet - ebben a képletben B, R₂, R₃ és R₅ jelentése a tárgyi körben megadott és Z formilcsoportot jelent - és egy megfelelő Wittig-reagenst Wittig reakcióba viszünk, vagy

50 d) R₄ helyén —CH=CH—Ph csoportot tartalmazó I általános képletű vegyületek előállítására egy IV általános képletű vegyületet - ebben a képletben B, R₂, R₃ és R₅ jelentése a tárgyi körben megadott és Z egy foszfínilmetilcsoportot jelent - egy Ph—CHO általános képletű vegyülettel - ebben a képletben Ph jelentése a tárgyi körben megadott - reagáltatunk, vagy

60 e) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében B, R₂, R₄ és R₅ jelentése a

65

tárgyi körben megadott és $R_3 - CH_2CN$ csoportot jelent – egy az I általános képletnek megfelelő olyan vegyületet, amelynek képletében R_3 jelentése $-CH_2X$ általános képletű csoport, melyben X kilepőcsoport, előnyösen dialkil-amino-alkilcsoport – fém-cianidval reagáltatunk, vagy

f) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében B, R_2, R_4 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott és $R_3 - NO$ csoportot jelent, egy I általános képletű vegyületet, melyben R_3 hidrogénatom, a 3-as helyzetben nitrozálunk, vagy

g) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében $R_3 - NH_2$ csoportot jelent és B, R_2, R_4 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott, egy az I általános képletnek megfelelő olyan vegyületet, melyben $R_3 - NO$ vagy $-NO_2$ csoportot jelent, redukálunk,

h) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében B, R_2, R_4 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott és $R_3 - NR_6R_7$ általános képletű csoport, melyben R_6 és/vagy R_7 kevés szénatomos alkilcsoport, egy I általános képletű vegyületet, melyben $R_3 - NH_2$ csoportot jelent, alkilezünk, vagy

i) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében B, R_2, R_4 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott és $R_3 - CH_2NC$ csoportot jelent, egy az I általános képletnek megfelelő olyan vegyületet, melyben $R_3 - CH_2NH - CHO$ csoportot jelent, foszfor-trikloridval amin jelenlétében reagáltatunk, és bármely fenti módon kapott I általános képletű vegyületet kívánt esetben 5,6,7,8-tetrahidro-származékká redukálunk, és kívánt esetben bármely fenti módon kapott vegyületet sóvá alakítunk. (Elsőbbsége: 1982. 06. 25.)

2. Az I. igénypont szerinti a)–c) vagy e)–g) eljárás azzal jellemezve, hogy

a) Z' halogénatomot, toziloxi- vagy meziloxicsoprotot jelent, és a reakciót úgy végezzük, hogy a reaktánsokat közömbös oldószerben melegítjük;

b) ha Z vagy Z' klór-, bróm- vagy jódatomot jelent, rézkatalizátort alkalmazunk;

c) a (b) általános képletű Wittig-reagenst alkalmazunk, mely képletben Ph jelentése az I. igénypont tárgyi körében megadott és R szénhidrogén-csoportot jelent;

e) X halogénatomot, alkoxi-, ariloxi-, meziloxi-, toziloxicsoprotot, kvaterner, előnyösen $N(CH_3)_4$ csoportot, vagy olyan kvaterner csoportot jelent, melyben az ellenion BF_4, PF_6, CF_3SO_3 vagy FSO_3 és a fém-cianid alkálifém-cianid;

f) a nitrozálást nitrittel, előnyösen nátrium-nitrittel, tömény sósav jelenlétében végezzük;

g) a redukciót cinkporral, ecetsavban hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1982. 06. 25.)

3. Az I. igénypont szerinti a)–e), g) vagy h) eljárás bármelyike olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében B jelentése $-CH=$ csoport, R_2 jelentése metil- vagy etilcsoport, R_3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R_4 jelentése aminocsoport, etil-aminocsoport, ciano-metil- vagy metilcsoport és R_5 az 5-ös, 6-os vagy 7-es helyzetben kapcsolódik és $-O - R_8 - Ar, -NH - R_8 - Ar, -R_8 - Ph, -CH=CH - Ph$

vagy $-CH=CH - CH_2 - Ph$ általános képletű csoportokat jelenti, vagy a 8-as helyzetben kapcsolódik és $-CH=CH - Ph,$

$-CH=CH - CH_2 - Ph$ vagy

5 $-O - CH_2 - CH=CH_2$ csoportot jelent, ezekben a képletekben R_8 metilén-, etilén- vagy propilén-csoport és Ph fenil-, o-fluor-fenil-, p-fluor-fenil-, p-klór-fenilcsoport, Ar azonos Ph itt megadott jelentésével vagy tienil-, vagy furanilcsoport. *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1982. 06. 25.)

4. Az I. és 3. igénypont szerinti a)–d) és h) eljárás bármelyike olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében B, R_2 és R_4 jelentése a 3. igénypontban megadott, R_4 a 8-as helyzetben kapcsolódik, és jelentése a 3. igénypontban megadott és R_3 amino- vagy etil-aminocsoport – *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1982. 06. 25.)

5. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében B, R_2 és R_5 jelentése a 3. igénypontban megadott, R_3 ciano-metil- vagy metilcsoport és R_4 a 8-as helyzetben kapcsolódik és $-CH=CH - Ph$ vagy $-CH=CH - CH_2 - Ph$ csoportot jelent, melyben Ph jelentése a 3. igénypont szerinti – *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1982. 06. 25.)

6. Az I. igénypont szerinti a) vagy g) eljárás IA általános képletű vegyületek előállítására – ebben a képletben R_3 jelentése aminocsoport, $R_4 - CH_2 - CH_2 - Ph$ vagy $-CH_2CH_2 - CH_2 - Ph$ csoportot és R_5 hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent, Ph fenilcsoport – *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1982. 06. 25.)

7. Az I. igénypont szerinti a), c), d), e) vagy g) eljárás IA általános képletű vegyületek előállítására – ebben a képletben R_3 jelentése aminocsoport, ciano-metilcsoport vagy metilcsoport, R_4 jelentése $-CH=CH - Ph$ vagy $-CH=CH - CH_2 - Ph$ csoport és R_5 hidrogénatom vagy metilcsoport, és Ph fenilcsoport – *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1982. 06. 25.)

8. Az I. igénypont szerinti a), b), e), g) vagy h) eljárás IB általános képletű vegyületek előállítására – ebben a képletben R_3 kevés szénatomos alkil-, ciano-metil-, amino- vagy etil-aminocsoportot jelent – *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1982. 06. 25.)

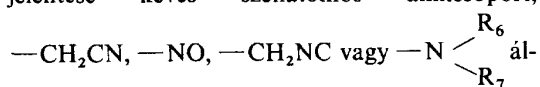
9. A 6. igénypont szerinti eljárás 3-amino-2-metil-8-(fenil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin előállítására *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1982. 06. 25.)

10. A 7. igénypont szerinti eljárás 2,3-dimetil-8-(2-fenil-etenil)-imidazo[1,2-a]piridin vagy 3-ciano-metil-2-metil-8-[E-1-(3-fenil-propen-1-il)]-imidazo[1,2-a]piridin előállítására *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1982. 06. 25.)

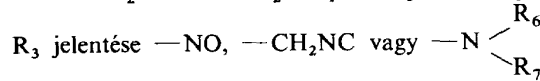
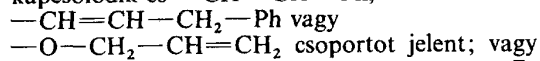
11. A 8. igénypont szerinti eljárás 8-benziloxi-3-cianometil-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin vagy 8-

benziloxi-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin vagy 3-amino-8-benziloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin előállítására *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1982. 06. 25.)

12. Eljárás az I általános képletű imidazo[1,2-a]piridinek – a képletben B jelentése $-\text{CH}=\text{C}$ csoport, R_2 hidrogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot, R_3 hidrogénatomot, halogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot jelent; és R_3 jelentése kevés szénatomos alkilcsoport,



talános képletű csoport, vagy ha R_2 nem hidrogénatomot jelent, hidrogénatomot is jelenthet, és R_4 az 5-ös, 6-os vagy 7-es helyzetben kapcsolódhat és $-\text{O}-\text{R}_8-\text{Ar}$, $-\text{NH}-\text{R}_8-\text{Ar}$, $-\text{R}_8-\text{Ph}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ vagy $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ csoportot jelent; vagy R_3 jelentése a fenti, és R_4 a 8-as helyzetben kapcsolódik és $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$,



csoport és R_4 a 8-as helyzetben kapcsolódik és $-\text{O}-\text{R}_8-\text{Ar}$, $-\text{NH}-\text{R}_8-\text{Ar}$ vagy $-\text{R}_8-\text{Ph}$ csoportot jelent; és a fenti csoportokban R_6 és R_7 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport, R_8 egyenes vagy elágazó szénláncú kevés szénatomos alkilcsoport, Ar tienil-, furanil-, piridil-, fenilcsoportot vagy egy halogénatommal, vagy kevés szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoportot és Ph adott esetben egy halogénatommal vagy kevés szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoportot jelent – valamint megfelelő 5,6,7,8-tetrahidro-származékok, továbbá gyógyszerileg elfogadható sóik előállítására *azzal jellemezve*, hogy

a) egy II általános képletű vegyületet egy III általános képletű vegyülettel – ezekben a képletekben B, R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott, kivéve, ha R_3 -ban szabad aminocsoport van jelen, az ilyen vegyületet védett alakban használjuk, és a védőcsoportot a reakciót követően eltávolítjuk, Z' jelentése kilépőcsoport, előnyösen halogénatom – reagáltatunk, vagy

b) R_4 helyén $-\text{O}-\text{R}_8-\text{Ar}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ vagy $-\text{NH}-\text{R}_8-\text{Ar}$ csoportot tartalmazó I általános képletű vegyületek előállítására – ahol R_8 és Ar jelentése a tárgyi körben megadott – egy IV általános képletű vegyületet egy V általános képletű vegyülettel – ezekben a képletekben B, R_2 , R_3 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott, Z és Z' egyikének jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, a másik hidroxil- vagy aminocsoport, és $\text{R}_4-\text{R}_8-\text{Ar}$ vagy $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ csoport jelent – reagáltatunk, vagy

c) R_4 helyén $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$ vagy $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ csoportot tartalmazó I általános képletű vegyületek előállítására egy IV

általános képletű vegyületet – ebben a képletben B, R_2 , R_3 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott és Z formilcsoportot jelent – és egy megfelelő Wittig-reagenst Wittig reakcióba viszünk, vagy

5 d) R_4 helyén $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$ csoportot tartalmazó I általános képletű vegyületek előállítására egy IV általános képletű vegyületet – ebben a képletben B, R_2 , R_3 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott és Z egy foszfinilmetilcsoportot jelent – egy Ph-CHO általános képletű vegyülettel – ebben a képletben Ph jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk, vagy

10 e) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében B, R_2 , R_4 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott és $\text{R}_3-\text{CH}_2\text{CN}$ csoportot jelent – egy az I általános képletnek megfelelő olyan vegyületet, amelyek képletében R_3 jelentése $-\text{CH}_2\text{X}$ általános képletű csoport, melyben X kilépőcsoport, előnyösen dialkil-amino-alkilcsoport

20 f) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében B, R_2 , R_4 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott és R_3-NO csoportot jelent, egy I általános képletű vegyületet, melyben

25 R_3 hidrogénatom, 3-as helyzetben nitrozálunk, vagy

30 g) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében R_3-NH_2 csoportot jelent és B, R_2 , R_4 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott, egy az I általános képletnek megfelelő olyan vegyületet, melyben R_3-NO vagy $-\text{NO}_2$ csoportot jelent, redukálunk,

35 h) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében B, R_2 , R_4 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott és $\text{R}_3-\text{CH}_2\text{NC}$ csoportot jelent, egy, az I általános képletnek megfelelő olyan vegyületet, melyben $\text{R}_3-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CHO}$ csoportot jelent, foszfor-trikloriddal amin jelenlétében reagáltatunk, és bármely fenti módon kapott I általános képletű vegyületet kívánt esetben 5,6,7,8-tetrahidro-származékká redukálunk, és kívánt esetben bármely fenti módon kapott vegyületet sóvá alakítunk. (Elsőbbsége: 1981. 06. 26.)

13. Eljárás az I általános képletű imidazo[1,2-a]pirazinok – a képletben B jelentése $-\text{N}=\text{C}$ csoport, R_5 hidrogénatomot, halogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot, R_2 hidrogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot, R_3 hidrogénatomot, kevés szénatomos alkilcsoportot, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{NO}$ csoportot vagy $-\text{NR}_6\text{R}_7$ általános képletű csoportot és $\text{R}_4-\text{O}-\text{R}_8-\text{Ar}$, $-\text{NH}-\text{R}_8-\text{Ar}$, $-\text{R}_8-\text{Ph}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$ vagy $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ csoportot jelent, és a fenti csoportokban R_6 és R_7 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport, R_8 egyenes vagy elágazó szénláncú kevés szénatomos alkilcsoport, Ar tienil-, furanil-, piridil-, fenilcsoport vagy egy halogénatommal vagy kevés szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport és Ph adott esetben egy halogénatommal vagy kevés szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport –, valamint a megfelelő 5,6,7,8-tetrahidro-származékok, továbbá gyógyszerileg elfogadható sóik előállítására *azzal jellemezve*, hogy

65 a) egy II általános képletű vegyületet egy III

általános képletű vegyülettel – ezekben a képletekben B , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott, kivéve, ha R_3 -ban szabad aminocsoport van jelen, az ilyen vegyületet védett alakban használjuk, és a védőcsoportot a reakciót követően eltávolítjuk, Z'' jelentése kilépőcsoport, előnyösen halogénatom – reagáltatunk, vagy

b) R_4 helyén $—O—R_8—Ar$ vagy $—NH—R_8—Ar$ csoportot tartalmazó I általános képletű vegyületek előállítására – ahol R_8 és Ar jelentése a tárgyi körben megadott – egy IV általános képletű vegyületet egy V általános képletű vegyülettel – ezekben a képletekben B , R_2 , R_3 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott, Z és Z' egyikének jelentése klór-, bróm-, vagy jódatom, a másik hidroxil- vagy aminocsoport, és $R_4—R_8—Ar$ csoportot jelent – reagáltatunk, vagy

b) R_4 helyén $—CH=CH—Ph$ vagy $—CH=CH—CH_2—Ph$ csoportot tartalmazó I általános képletű vegyületek előállítására egy IV általános képletű vegyületet – ebben a képletben B , R_2 , R_3 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott és Z formilcsoportot jelent – és egy megfelelő Wittig-reagenst Wittig reakcióba viszünk, vagy

d) R_4 helyén $—CH=CH—Ph$ csoportot tartalmazó I általános képletű vegyületek előállítására egy IV általános képletű vegyületet – ebben a képletben B , R_2 , R_3 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott és Z egy foszfinilmetilcsoportot jelent – egy $Ph—CHO$ általános képletű vegyülettel – ebben a képletben Ph jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk, vagy

e) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében B , R_2 , R_4 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott és $R_3—CH_2CN$ csoportot jelent – egy az I általános képletnek megfelelő olyan vegyületet, amelynek képletében R_3 jelentése $—CH_2X$ általános képletű csoport, melyben X kilépőcsoport, előnyösen dialkil-amino-alkilcsoport – fém-cianiddal reagáltatunk, vagy

f) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében B , R_2 , R_4 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott és $R_3—NO$ csoportot jelent, egy I általános képletű vegyületet, melyben R_3 hidrogénatom, a 3-as helyzetben nitrozálunk, vagy

g) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében $R_3—NH_2$ csoportot jelent

és B , R_2 , R_4 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott, egy az I általános képletnek megfelelő olyan vegyületet, melyben $R_3—NO$ vagy $—NO_2$ csoportot jelent, redukálunk.

5 h) olyan általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében B , R_2 , R_4 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott és $R_1—NR_6R_7$ általános képletű csoport, melyben R_6 és/vagy R_7 kevés szénatomos alkilcsoport, egy I általános képletű vegyületet, melyben $R_3—NH_2$ csoportot jelent, alkilezünk, és bármely fenti módon kapott I általános képletű vegyületet kívánt esetben 5.6.7.8-tetrahidro-származékká redukálunk, és kívánt esetben bármely fenti módon kapott vegyületet sóvá alakítunk.

15 (Elsőbbsége: 1982. 03. 08.)

14. Eljárás hatóanyagként I általános képletű imidazo[1,2-a]piridint vagy -pirazint vagy 5.6.7.8-tetrahidro-származékukat vagy gyógyászatilag elfogadható sójukat – a képletben B , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 az I. igénypontban meghatározott tartalmazó

20 15. Eljárás hatóanyagként I általános képletű imidazo[1,2-a]piridint vagy 5.6.7.8-tetrahidro-származékát vagy gyógyászatilag elfogadható sóját – B , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 a 12. igénypontban megadott – tartalmazó

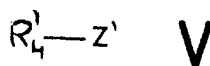
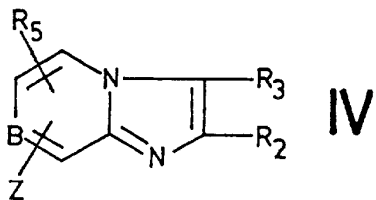
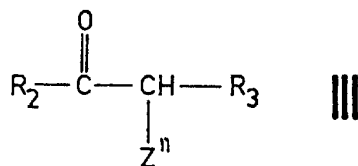
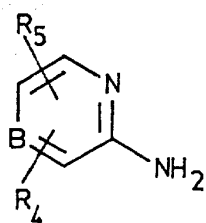
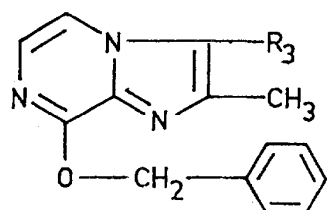
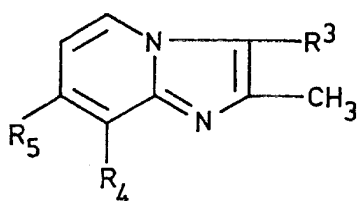
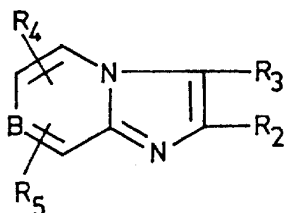
30 16. Eljárás hatóanyagként I általános képletű imidazo[1,2-a]pirazint vagy 5.6.7.8-tetrahidro-származékát vagy gyógyászatilag elfogadható sóját – B , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 a 13. igénypontban megadott – tartalmazó

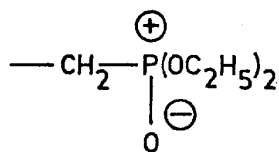
45 17. Eljárás hatóanyagként I általános képletű imidazo[1,2-a]piridint vagy 5.6.7.8-tetrahidro-származékát vagy gyógyászatilag elfogadható sóját – B , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 a 14. igénypontban megadott – tartalmazó

3 oldal rajz

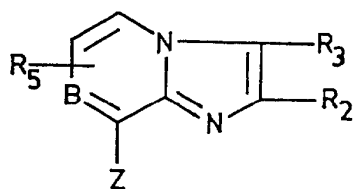
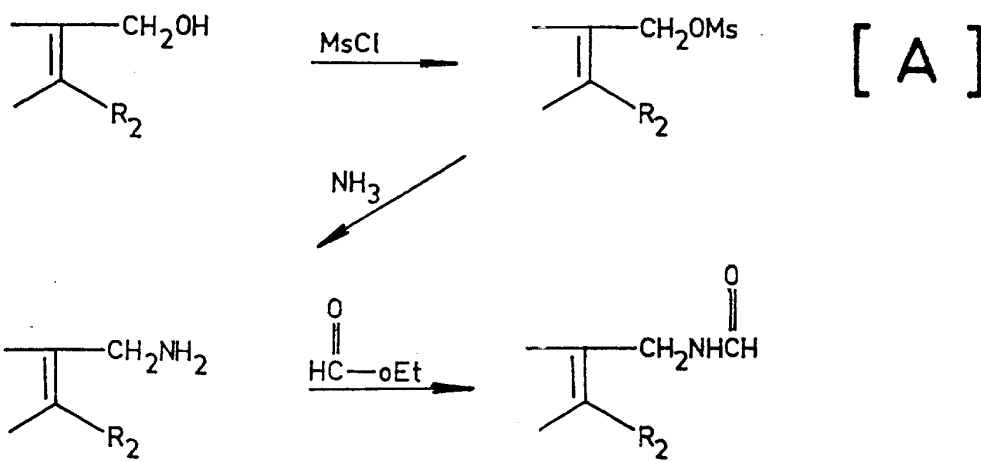
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (878190/09)
88-1603 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

NSZO₄: C 07 D 471/04
C 07 D 487/04

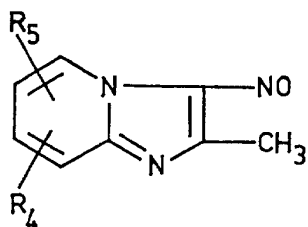




(a)



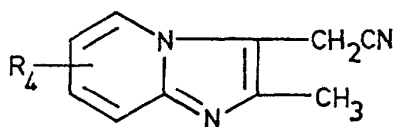
IV A



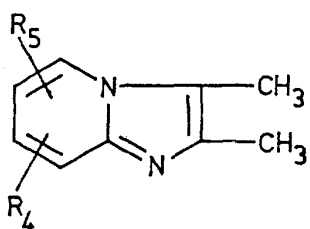
VI

189 595.

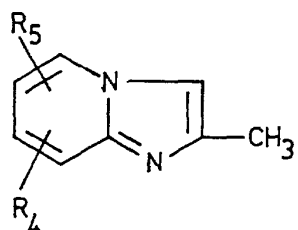
NSZO₄: C 07 D 471/04
C 07 D 487/04



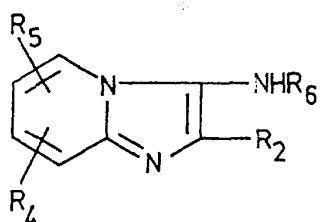
VII



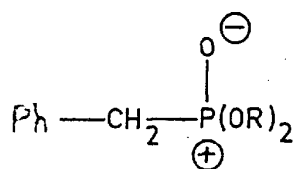
VIII



IX



X



(b)