

(19) HU
**MAGYAR
 NÉPKÖZTÁRSASÁG**



**ORSZÁGOS
 TALÁLMÁNYI
 HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
197572 B

(22) A bejelentés napja: 87.10.05 (21) 4469/87

(33) JP:
 (32) 86.10.07.
 (31) 239863/86

(51) Int. Cl.
 C 07 D 471/04
 A 61 K 31/395

(41) (42) A közzététel napja: 1988.06.28.

(45) Megjelent: 1989.12.27.



(72) Feltalálók:
 YANAGISAWA Isao, Tokió, OHTA Mitsuaki,
 Saitama, KOIDE Tokuo, SHIKAMA Hisa-
 taka, Tokió, JP

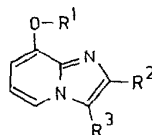
(73) Szabadalmás:
 Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., To-
 kió, JP

(54) ELJÁRÁS IMIDAZO-PIRIDIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

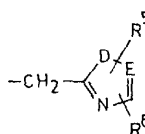
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új, gyomor-
 betegségek kezelésére alkalmas (I) általá-
 nos képletű imidazo-piridin-származékok — a
 képletben

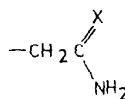
- R¹ jelentése alkenilcsoport vagy adott
 esetben cikloalkilcsoporttal helyette-
 sített alkilcsoport,
 R² jelentése hidroxilcsoport, alkoxi-kar-
 bonil-csoport, adott esetben hidroxil-,
 alkoxi- vagy alkoxi-karbonilcsoport-
 tal helyettesített alkilcsoport, adott
 esetben alkoxicsoporttal helyettesített
 fenilcsoport vagy adott esetben acil-
 oxicsoporttal helyettesített acil-oxi-alk-
 il-csoport, és
 R³ jelentése hidrogénatom, alkilcsoport,
 halogén-alkil-csoport, alkoxi-alkil-
 -csoport, hidroxil-alkil-csoport, ciano-
 -alkil-csoport, mono- vagy dialkil-ami-
 no-alkil-csoport, aminocsoport, mono-
 vagy dialkil-amino-csoport, nitrózó-
 csoport, alkoxi-karbonil-csoport, acil-
 -amino-csoport, alkil-szulfonil-ami-
 no-csoport, (IX) általános képletű
 csoport— ebben a képletben
 D jelentése iminocsoport vagy kénatom,
 E jelentése nitrogénatom vagy metincso-
 port, és
 R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül hidrogénato-
 mot vagy alkil-, alkoxi-karbonil- vagy
 fenilcsoportot jelent —,



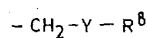
(I)



(IX)



(X)



(XI)

(X) általános képletű csoport — ebben a képletben

X jelentése kénatom vagy $=N-R^7$ általános képletű csoportot és az utóbbiban R^7 jelentése szulfamoil-, acil-amino- vagy alkinilcsoport —,

vagy (XI) általános képletű csoport — ebben a képletben

Y jelentése kénatom és R^8 jelentése ciano-alkil- vagy alkinilcsoport — előállítására, a szerves kémiából jól ismert módszerekkel.

A találmány tárgya eljárás imidazo-piridin-származékok előállítására. Közelebbről, a találmány az új, H^+ , K^+ -adenozin-trifoszfát gátló hatású, (I) általános képletű imidazo-piridin-származékok és gyógyászati-lag elfogadható sóik, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó, gyomormegbetegedések megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik. Az (I) általános képletben

- R^1 jelentése 4—6 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport vagy 4—8 szénatomot tartalmazó ciklo-alkil-csoporttal adott esetben helyettesített, 1—10 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, R^2 jelentése hidroxilcsoport, (1—4 szénatomot tartalmazó) alkoxi-karbonil-csoport, adott esetben hidroxil-, 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy (1—4 szénatomot tartalmazó) alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, adott esetben 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy adott esetben (2—4 szénatomot tartalmazó) acil-oxi-csoporttal helyettesített (2—4 szénatomot tartalmazó) acil-oxi-(1—4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport, és R^3 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, halogén-(1—4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport, (1—4 szénatomot tartalmazó) alkoxi-(1—4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport, hidroxil-(1—4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport, ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport, mono- vagy di(1—4 szénatomot tartalmazó) alkil-amino-(1—4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport, aminocsoport, mono- vagy di(1—4 szénatomot tartalmazó) alkil-amino-csoport, nitrózócsoport, (1—4 szénatomot tartalmazó) alkoxi-karbonil-csoport, (2—4 szénatomot tartalmazó) acil-amino-csoport, (1—4 szénatomot tartalmazó) alkil-szulfonil-amino-csoport, (IX) általános képletű csoport — ebben a képletben D jelentése iminocsoport vagy kénatom, E jelentése nitrogénatom vagy metin-csoport, és R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1—5 szénatomot tartalmazó alkil-, (1—4 szénatomot tartalmazó) alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoportot jelent —, (X) általános képletű csoport — ebben a képletben X jelentése kénatom vagy $=N-R^7$ általános képletű csoport és az utóbbiban R^7 jelentése szulfamoil-, (2—4 szénatomot tartalmazó) acil-amino- vagy 2—5 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport —,

vagy (XI) általános képletű csoport — ebben a képletben

- Y jelentése kénatom és R^8 jelentése ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó)-alkil- vagy 2—5 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport. A fenilcsoporton adott esetben egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 8-aralkil- vagy -aril-oxi-imidazo(1,2-a)piridin-származékok ismeretesek a 33094 és 68378 számú európai közrebocsátási iratokból. E leírások szerint ezek a vegyületek gyomornedv kiválasztását gátló és sejtvédő hatásúak. Az (I) általános képletű vegyületek új vegyületek, az említett ismert vegyületektől eltérő helyettesítőket hordoznak. Igen sok új vegyületet állítottunk elő és vizsgáltuk ezeknek a gyomorsav kiválasztását gátló és fekélyelleni hatását, a H^+ , K^+ -adenozin-trifoszfát gátló aktivitás alapján. Vizsgálataink eredménye az, hogy az (I) általános képletű vegyületek és sóik a H^+ , K^+ -adenozin-trifoszfát hatását igen nagy mértékben gátolják, így kiválóan hasznosíthatók gyomorbetegségek megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények hatóanyagaként. Visszatérve az (I) általános képlet helyettesítőinek jelentésére, az 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok láncá egyenes vagy elágazó lehet. Példaképpen az ilyen csoportokra megemlíthetjük a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- és terc-butil-csoportot. Az 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoportok vagy ilyen csoportot tartalmazó csoportok, például az alkoxi-imino-csoportok láncá egyenes vagy elágazó láncú lehet. Példaképpen megemlíthetjük az ilyen csoportra vagy részre a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szekbutoxi- vagy terc-butoxi-csoportot. A 2—5 szénatomot tartalmazó alkinilcsoportok láncá egyenes vagy elágazó lehet. Példaképpen megemlíthetjük az etinil-, 1-propinil-, 2-propinil-, 1-butinil-, 2-butinil-, 3-butinil-, 1-metil-2-propinil-, 1-pentinil-, 2-pentinil-, 3-pentinil-, 4-pentinil-, 3-metil-1-butinil-, 2-metil-3-butinil-, 1-metil-2-butinil-, 1-metil-3-butinil- vagy 1,1-dimetil-2-propinil-csoportot. R^1 jelentésében az 1—10 szénatomot tartalmazó alkilcsoport láncá is egyenes vagy elágazó lehet, és a korábbiakban említett példákön túlmenően jelenthet például heptil-, 5-metil-hexil-, 1-metil-hexil-, 3-etil-pentil-, 2-propil-butil-, oktil-, 6-metil-heptil-, nonil-, 7-metil-oktil-, decil- és 8-metil-nonil-csoportot. A 4—6 szénatomot tartalmazó alkenilcsoportra előnyös példaként említhetjük az 1-butenil-, 2-butenil-, 3-butenil-, 2-metil-1-propenil-, 2-metil-2-propenil-, 1-pentenil-, 2-pentenil-, 3-pentenil-, 4-pentenil-, 3-metil-1-butenil-, 3-metil-2-butenil-, 3-metil-3-butenil-, 2,2-dimetil-2-propenil-, 1-hexenil-, 2-hexenil-, 3-

3

-hexenil-, 4-hexenil-, 5-hexenil-, 4-metil-1-pentenil-, 4-metil-2-pentenil-, 4-metil-3-pentenil-, 4-metil-4-pentenil- és a 3-metil-2-pentenil-csoportot.

A ciklo-alkil-csoportok közül előnyösek a 4—6 szénatomot tartalmazók. Ezekre konkrét példaként a ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoportot említhetjük.

Az acil-oxi- vagy acil-oxi-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoportok acilrésze 2—4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkanoilcsoport. Az alkanoilcsoportra példaképpen megemlíthetjük az acetil-, propionil-, butiril-, izobutiril-, valeril- és izovalerilcsoportot.

Ami az 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy 4—8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoporttal helyettesített alkilcsoportot illeti, bármely olyan alkilcsoport említhető, amelynek tetszőleges hidrogénatomja helyettesítve lehet a fentiekben említett alkoxi- vagy cikloalkilcsoportok bármelyikével. Reprezentatív példaként a következő csoportokat említhetjük az 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthal helyettesített alkilcsoportokra: metoxi-metil-, metoxi-etil-, metoxi-propil-, metoxi-butil-, metoxi-pentil-, etoxi-metil-, etoxi-etil-, etoxi-propil-, etoxi-butil-, etoxi-pentil-, propoxi-metil-, propoxi-etil-, propoxi-propil-, propoxi-butil-, propoxi-pentil-, izopropoxi-metil-, izopropoxi-etil-, izopropoxi-propil-, izopropoxi-pentil-, izopropoxi-hexil-, butoxi-metil-, butoxi-etil-, butoxi-propil-, butoxi-butil-, izobutoxi-metil-, izobutoxi-etil-, izobutoxi-propil- és izobutoxi-butil-csoport. A cikloalkilcsoporttal helyettesített alkilcsoportra reprezentatív példaként a következő csoportokat említhetjük: ciklobutil-metil-, ciklobutil-etil-, ciklobutil-propil-, ciklopentil-metil-, ciklopentil-etil-, ciklopentil-propil-, ciklohexil-metil-, ciklohexil-etil-, ciklohexil-propil-, ciklohexil-butil-, ciklohexil-pentil- és ciklohexil-hexil-csoport.

Az 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthal helyettesített fenilcsoport olyan csoport, amelynél a fenilgyűrű orto-, para- vagy meta-helyzetű hidrogénatomját a fentiekben említett, 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthal valamelyike helyettesíti. Különösen előnyös a 2- vagy 4-metoxi-fenil-, -etoxi-fenil-, -propoxi-fenil- és -izopropoxi-fenil-csoport.

A halogénatom előnyösen fluor-, klór- vagy bromatom lehet. Így a halogén-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil-csoport, amelynél az alkil-lánc tetszőleges 1—3 hidrogénatomját az említett halogénatom(ok) helyettesíti(k). Ha a klóratomot vesszük példaképpen, megemlíthetjük a klór-metil-, diklór-metil-, triklór-metil-, 1-klór-etil-, 2-klór-etil-, 1-klór-propil-, 3-klór-propil-, 2-klór-2-metil-etil-, 1-klór-butil-, 2-klór-butil-, 3-klór-butil- és 4-klór-butil-csoportot.

Hidroxi-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport alatt olyan csoportot értünk, amely-

4

nél a fentiekben felsorolt alkilcsoportok valamelyikében tetszőleges hidrogénatom hidroxilcsoporttal van helyettesítve. A következőkben 1—4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú hidroxil-alkil-csoportokra adunk konkrét példákat: hidroxil-metil-, 1-hidroxil-etil-, 2-hidroxil-etil-, 1-hidroxil-propil-, 2-hidroxil-propil-, 3-hidroxil-propil-, 1-hidroxil-1-metil-etil-, 2-hidroxil-1-metil-etil-, 1-hidroxil-butil-, 2-hidroxil-butil-, 3-hidroxil-butil-, 4-hidroxil-butil-, 1-hidroxil-2-metil-propil-, 2-hidroxil-2-metil-propil- és 3-hidroxil-2-metil-propil-csoportot.

A ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoportokra a következő példákat említhetjük: ciano-metil-, 1-ciano-etil-, 2-ciano-etil-, 1-ciano-propil-, 2-ciano-propil-, 3-ciano-propil-, 1-ciano-1-metil-etil-, 2-ciano-1-metil-etil-, 1-ciano-butil-, 2-ciano-butil-, 3-ciano-butil-, 4-ciano-butil-, 5-ciano-butil-, 1-ciano-1-metil-propil-, 2-ciano-1-metil-propil-, 3-ciano-1-metil-propil-, 1-ciano-2-metil-propil-, 2-ciano-2-metil-propil- és 3-ciano-2-metil-propil-csoport.

A mono- vagy di(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil-amino-csoport alatt olyan aminocsoportot értünk, amelynek egy vagy kettő hidrogénatomja helyettesített egy vagy kettő korábbiakban felsorolt, 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal. Konkrét példaként említhetünk egyenes vagy elágazó láncú, 1—4 szénatomot tartalmazó monoalkil-amino-csoportokat, például a metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-, izopropil-amino-, butil-amino- és az izobutil-amino-csoportot; egyenes vagy elágazó láncú, 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokkal szimmetrikusan helyettesített dialkil-amino-csoportokat, például a dimetil-amino-, dietil-amino-, dipropil-amino-, diizopropil-amino és a dibutil-amino-csoportot, valamint egymástól különböző, egyenes vagy elágazó láncú, 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokkal aszimmetrikusan helyettesített dialkil-amino-csoportokat, például az etil-metil-amino-, metil-propil-amino-, etil-propil-amino-, butil-metil-amino-, butil-etil-amino- és butil-propil-amino-csoportot.

A mono- vagy di(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil-amino-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoportok alatt olyan csoportokat értünk, amelyeknél a korábbiakban felsorolt valamelyik 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport tetszőleges hidrogénatomja(i) helyettesítve van(nak) a fentiekben felsorolt mono- vagy di(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil-amino-csoporttal vagy -csoportokkal. Ha a dietil-amino-csoportot vesszük példaként, akkor konkrét csoportként említhetjük a dietil-amino-metil-, 2-(N,N-dietil-amino)-etil-, 3-(N,N-dietil-amino)-propil- és a 4-(N,N-dietil-amino)-butil-csoportot, de természetesen nem korlátozhatjuk ezeknek a csoportoknak a körét a dietil-amino-csoporttal helyettesített csoportokra.

Az (1—4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-karbonil-csoportok egyértékű, egyenes vagy elágazó láncú, 1—4 szénatomot tartalmazó

5

alkohol és egy karboxilcsoport közötti észterképzés útján kapott csoportok. Példaképpen a következő csoportokat említhetjük: metoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, izobutoxi-karbonil-, szek-butoxi-karbonil-csoportot.

A helyettesítés jellegétől függően az (I) általános képletű vegyületek sztereoizomerek, így például optikai izomerek vagy tautomerek formájában lehetnek. A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük mind az egyes sztereoizomereket, mind ezek elegyét.

Az (I) általános képletű vegyületek sókat képezhetnek. A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük ezeket a sókat, különösen a gyógyászatilag elfogadható sókat.

Az ilyen sókra példaképpen említhetünk szeretlen savakkal, például hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval, salétromsavval vagy foszforsavval, vagy pedig szerves savakkal, például hangyasavval, ecetsavval, oxálsavval, citromsavval, borostyánkősavval, fumársavval, maleinsavval, borkósavval, metán-szulfonsavval vagy etán-szulfonsavval képzett savaddíciós sókat, valamint — a helyettesítéstől függően — bázisokkal, például nátrium- vagy kálium tartalmú bázissal képzett sókat és halogén-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoportokkal képzett kvaterner ammóniumsókat.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány értelmében a következőkben ismertett eljárásokkal állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ia) általános képletű vegyületek — a képletben R^1 és R^2 jelentése az (I) általános képletnél megadott és R^3 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport vagy (1—4 szénatomot tartalmazó) alkoxi-karbonilcsoport — úgy állíthatók elő, hogy az 1. reakcióvázlatban bemutatott módon valamely (II) általános képletű, amino-subsztituált piridil-étert — a képletben R^1 jelentése a korábban megadott — valamely (III) általános képletű vegyülettel — a képletben R^2 jelentése halogénatom, (1—4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-karbonil-csoport, adott esetben (1—4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-karbonilcsoporttal helyettesített 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy adott esetben 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxycsoporttal helyettesített fenilcsoport, és X jelentése halogénatom vagy szerves szulfonsav maradéka, míg R^3 jelentése az (Ia) általános képletnél megadott — reagáltatunk.

Az 1. reakcióvázlatban előforduló X halogénatom-jelentésében például jód-, bróm- vagy klóratomot jelent. X szerves szulfonsav maradékaként például egy alkán-szulfonsav maradékát, így például metán-szulfonil-oxi- vagy etán-szulfonil-oxi-csoportot, vagy pedig egy aromás szulfonsav maradé-

6

kát, például benzol-szulfonil-oxi- vagy toluol-szulfonil-oxi-csoportot jelent.

Az 1. reakcióvázlat szerinti reagáltatást előnyösen hajthatjuk végre a (II) és a (III) általános képletű vegyületeket csaknem ekvimoláris mennyiségekben, vagy pedig valamelyiküket kis fölöslegben használva, egy közömbös szerves oldószerben, előnyösen egy bázis jelenlétében, szobahőmérsékleten vagy melegítés közben, előnyösen visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett melegítés közben. Ha R^2 jelentése halogénatom, közömbös szerves oldószerként előnyösen használhatjuk a dietil-étert, benzolt, toluolt vagy a xilolt, míg ha R^2 jelentése halogénatomtól eltérő, akkor előnyös egy alkohol (így például metanol, etanol vagy izopropanol) vagy benzol, toluol vagy xilol használata.

Ha bázist használunk, előnyös bázisként például a trimetil-amin, trietil-amin, piridín, pikolin, lutidín, dimetil-anilín, kálium-karbonát, nátrium-karbonát vagy a nátrium-hidrogén-karbonát használata.

Az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ib) vagy (Ib') általános képletű vegyületek — a képletekben R^1 jelentése a korábban megadott, R^2 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent és R^3 jelentése hidroxil-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil-, ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy aminocsoport — a 2. reakcióvázlatban bemutatott módon a (IV), illetve (IV') általános képletű vegyületek — a képletekben R^1 és R^2 jelentése a korábban megadott, míg R^4 jelentése hidroxil-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil-, ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy aminocsoporttá redukálható csoport — redukálásával.

R^4 jelentése a hidroxil-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoporttá redukálható csoportra példaképpen az összesen 3—12 szénatomot tartalmazó alkoxi-karbonil-alkil-csoportot vagy védett hidroxilcsoportot tartalmazó hidroxil-alkil-csoportokat említhetünk. A hidroxilcsoport védőcsoportjaként megemlíthetjük a benzil-, 4-metoxi-benzil-, benzil-oxi-karbonil-, acetyl- vagy benzoilcsoportot vagy az acetál-típusú védőcsoportokat.

R^4 jelentésében a redukálással ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoporttá alakítható csoportokra példaképpen megemlíthetjük a végcsoportként nitro-metil-csoportot tartalmazó nitro-(1—4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoportokat vagy a véghelyzetben (XII) képletű csoporttal helyettesített, 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat.

R^4 jelentésében redukálással aminocsoporttá alakítható csoportokra példaképpen megemlíthetjük a ciano-, nitro- vagy nitrozó-csoportot vagy a korábbiakban említett védőcsoportok valamelyikével védett aminocsoportokat.

A (IV), illetve (IV') általános képletű vegyületek redukálását például katalitikus redukcióval különböző katalizátorok jelenlétében, kémiai redukcióval, például különbö-

5

ző hidridekkel, fémekkel és savakkal, vagy cseppfolyós ammóniával és fém-nátriummal, vagy pedig piridinben foszfor-trikloriddal végrehajtott redukív dehidratálással végezhetjük

A hidroxil- vagy az aminocsoport védőcsoportjának eltávolítására a redukálást előnyösen szokásos módon végzett, szénhordozós palládiumot hasznosító katalitikus redukálással hajtjuk végre.

Az (1—4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-karbonilcsoport hidroxil-metil-csoporttá alakítása céljából előnyös az alumínium-lítium-hidriddel egy szerves oldószerben, például dietil-éterben, dioxánban vagy tetrahidrofuranban végzett reagáltatás. Ezt célszerűen közömbös gáz atmoszférájában vízmentes körülmények között hajtjuk végre.

Például a nitro- vagy nitrózócsoport redukálással aminocsoporttá történő átalakítására előnyös katalitikus redukálást végezni, katalizátorként például szénhordozós palládiumot, Raney-nikkelt vagy palládiumkormot használva. A (XII) képletű csoportnak redukálással ciano-metil-csoporttá alakítását előnyösen katalitikus redukálással, katalizátorként például Raney-nikkelt használva végezhetjük. A nitro-metil-csoport cianocsoporttá alakítására előnyösen redukív dehidratálást alkalmazunk, foszfor-trikloriddal piridin jelenlétében végzett reagáltatása útján. A cianocsoport redukálással amino-metil-csoporttá való alakításához célszerűen alumínium-lítium-hidriddel végrehajtott kémiai redukálást hasznosítunk.

Ha két vagy több redukálendő szubsztituens van jelen, akkor az összes ilyen szubsztituens redukálását végrehajthatjuk egyidejűleg vagy fokozatosan a körülményeket megfelelően megválasztva, vagy pedig alternatív módon úgy járhatunk el, hogy csak a szubsztituensek egy részét redukáljuk a körülményeket megfelelően megválasztva, miután a redukálást megszakíthatjuk egy adott mértékig.

Az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Id) általános képletű vegyületeket — a képletben R^1 jelentése a korábban megadott, R^{2c} jelentése 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy adott esetben 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport és R^{3d} jelentése halogén-(1—4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport — előállíthatjuk a 3. reakcióvázlatban bemutatott módon az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ic) általános képletű vegyületek — a képletben R^1 és R^{2c} jelentése a korábban megadott, míg R^{3c} jelentése hidroxil-(1—4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport — halogénezőszerezettel történő reagáltatásával.

E célra halogénezőszereként használhatunk például hidrogén-halogenideket, így például hidrogén-fluoridot vagy hidrogén-bromidot; tionil-halogenideket, így például tionil-kloridot; alkálifém-halogenideket, így például nátrium-bromidot; foszfor (III)-halogenideket,

foszfor (V)-oxid-halogenideket, trifenil-foszfonát-alkálifém-halogenideket, trifenil-foszfin-szén-tetrahalogenideket, trifenil-foszfor-dihalogenideket, difenil-trihalogén-foszforánokat, trifenil-foszfonát-dihalogenideket, szulfonil-halogenideket vagy szulfónium-halogenideket.

A reakciókörülmények a konkrét esetben használt halogénezőszerezettől függően változhatnak, és célszerűen a kiindulási anyagok, a célvegyületek és halogénezőszerek jellegétől függően kerülnek megválasztásra. Ha például halogénezőszerként tionil-halogenideket, így például tionil-kloridot vagy tionil-bromidot használunk, akkor előnyös kiindulási anyagként egy primer vagy szekunder alkoholt használni. Előnyös, ha a reagáltatást úgy hajtjuk végre, hogy valamely (Ic) általános képletű vegyületet vagy sóját a halogénezőszerezettel csaknem ekvivalens mennyiségekben vagy az egyiket kissé főlegesen véve reagáltatjuk, bármiféle oldószer távollétében vagy egy szerves oldószerben, például metilén-kloridban, dietil-éterben, dioxánban vagy tetrahidrofuranban, hűtés közben vagy szobahőmérsékleten. Egyes esetekben a reakciókörülményektől függően célszerű lehet a reagáltatást aminok, például piridin jelenlétében végezni.

Az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ie) általános képletű vegyületek — a képletben R^1 jelentése a korábban megadott, R^{2e} jelentése adott esetben 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoporttal adott esetben szubsztituált 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R^{3e} jelentése ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport — a 4. reakcióvázlatban bemutatott módon, valamely (V) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 és R^{2e} jelentése a korábban megadott, míg R^{3e} jelentése ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoporttá alakítható csoport — cianogénezőszerezettel vagy dehidratálószerrel reagáltatva állíthatjuk elő.

A ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoporttá alakítható csoportokban a cianocsoportnak megfelelő atom vagy csoport hidrogén- vagy halogénatom, egy szerves szulfonsav maradéka, trialkil-szililcsoport, 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoport, fenoxi-csoport, trialkil-ammónium-csoport, karbamilcsoport, formilcsoport, (1—4 szénatomot tartalmazó) alkoxi-karbonil-csoport, karboxil-csoport, amino-metil-csoport, amino-karboxil-metil-csoport ($-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$) vagy hidroxil-imino-metil-csoport ($-\text{CH}=\text{N-OH}$) lehet.

Ezeknek az atomoknak vagy csoportoknak cianocsoporttá alakítására alkalmas módszerek közé tartozik például a nukleofil szubsztitúció, dehidratálás vagy oxidálás, melyek végrehajtása során különböző cianogénezőszereket használhatunk. Így például a nukleofil szubsztitúcióhoz használhatunk alká-

b) Az aminocsoportot tartalmazó célvegyületek N-alkilezéssel mono- vagy di(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil-aminocsoportot tartalmazó célvegyületekké alakíthatók.

c) A halogén-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoportot tartalmazó célvegyületeket tiokarbamidokkal, majd bázisokkal és alkil-halogenidekkel reagáltatva $-SR^8$ általános képletű csoporttal — ebben a csoportban R^8 jelentése ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó)-alkil vagy 2—5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport-helyettesített 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot tartalmazó célvegyületek állíthatók elő.

d) A halogén-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoportot tartalmazó célvegyületeket fém-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkoholátokkal reagáltatva (1—4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoportot tartalmazó célvegyületek állíthatók elő.

e) A hidroxil-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoportot tartalmazó célvegyületeket adott esetben (2—4 szénatomot tartalmazó)acil-oxicsoporthal helyettesített 2—4 szénatomot tartalmazó acil-halogenidekkel reagáltatva adott esetben (2—4 szénatomot tartalmazó)acil-oxicsoporthal szubsztituált (2—4 szénatomot tartalmazó)acil-oxi-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoportot tartalmazó célvegyületek állíthatók elő.

f) Az imidazolgyűrűn hidrogénatomot tartalmazó célvegyületeket Mannich-reakcióba véve di(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil-amino-metil-csoportot tartalmazó célvegyületek állíthatók elő. Az utóbbiakat azután 1—4 szénatomot tartalmazó alkil-halogenidekkel reagáltatva a célvegyületek kvaterner ammóniumsói állíthatók elő.

g) Az aminocsoportot tartalmazó célvegyületeket 2—4 szénatomot tartalmazó acil-halogenidekkel és halogén-szulfonsav-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil-észterekkel reagáltatva 2—4 szénatomot tartalmazó acil-amino-csoportot, illetve 1—4 szénatomot tar-

talmazó alkil-szulfonil-amino-csoportot tartalmazó célvegyületek állíthatók elő.

A fentiekben ismertetett különböző módszerekkel előállított találmány szerinti vegyületek szokásos módon különíthetők el és tisztíthatók, így például extrahálással, kristályosítással, átkristályosítással vagy különböző oszlop-kromatográfiás módszerekkel.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik a gyomorsav kiválasztását gátló hatásúak, a gyomor nyálkahártyáját védő hatásúak (citoprotektív hatásúak) és fekélyelleni hatásúak, így felhasználhatók gyomorbetegségek, például a gyomorfekély megelőzésére és kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek gyomorsav kiválasztását gátló és fekély elleni hatását a H^+ , K^+ -adenozin-trifoszfáttal szembeni gátló hatásnak a *Biochimica et Biophysica Acta*, 728, 31—38 (1983) szakirodalmi helyen ismertetett módon végzett vizsgálatával igazoltuk és IC_{50} értékben (50%-os gátláshoz szükséges koncentráció) fejezzük ki.

A gyomorsav kiválasztását gátló hatást a következő kísérleti módszerrel is igazolhatjuk.

A gyomorsav kiválasztása és a hatóanyag mennyisége közötti összefüggést ábrázoló görbe felvételéhez hat, jól kialakult Heidenhain-tasakos hím vadászkopót (13—17 kg tömegűek) használunk. A kísérletek megkezdése előtt 18 órával táplálékot nem, vizet azonban kapnak. A kísérleti vegyület beadása után 1 órával szubkután 60 $\mu g/kg$ /óra dózisban hisztamint adunk be. A tasak szekrécióját gyűjtőedénybe csöpögni hagyjuk, és a gyűjtőedényt 15 percenként cseréljük. A gyomornedv térfogatát feljegyezzük, majd a savkoncentrációt pH 7,0-ig 0,05 n nátrium-hidroxid-oldattal végzett titrálás útján, a Hiranuma Sangyo Co. japán cég COMTITE-7 márkanévű automatikus titrátort használva meghatározzuk.

Mindkét vizsgálat eredményeit a következő táblázatban adjuk meg:

Táblázat

Kísérleti vegyület:	H^+, K^+ -adenozin-trifoszfátz elleni hatás IC_{50} (M)	Gyomorsav kiválasztásának gátlási aránya (%) 3 mg/kg p.o.
(XIII) képletű vegyület	$6,5 \times 10^{-7}$	36
(XIV) képletű vegyület	$5,4 \times 10^{-4}$	21
(XXXVI) képletű vegyület	$7,9 \times 10^{-6}$	82
(XXXIII) képletű vegyület	$2,9 \times 10^{-6}$	67
(XXXIV) képletű vegyület	$6,2 \times 10^{-6}$	61

(XIII) képletű vegyület: a 33094 számú európai közrebecsátási iratból ismert.

(XIV) képletű vegyület: a 68378 számú európai közrebecsátási iratból ismert.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik felhasználhatók önmagukban vagy olyan gyógyászati készítmények formájában, amelyeket a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal való összekeverés útján állíthatunk elő. Ez a beadás történhet orálisan például tabletták, kapszulák, porok, granulák vagy pilulák formájában, illetve parenterálisan például injekciók, szirupok, kenőcsök vagy kúpok formájában.

A dózis számos tényezőtől, például a kezelendő személy korától és állapotától, valamint a beadás módjától függően változhat, de általában felnőtt esetében napi 20–400 mg, napi 2–4-szeri beadással.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani. A példákban hasznosított kiindulási vegyületek közül néhány új. Ezek előállítását a referenciapéldákban ismertetjük.

Ha a 16. példában ismertetett módon előállított 3-(ciano-metil)-2-metil-8-(3-metil-2-butenil)-oxi-imidazo(1,2-a)piridint 1000 mg/kg koncentrációban tartalmazó fiziológiás konyhasóoldatot orálisan beadjuk 3 him és 2 nőstény Fischer-patkányból (5–7 hetesek) álló kísérleti csoportoknak, majd ezeket 24 órán át megfigyelés alatt tartjuk, akkor egyetlen elhullást sem tapasztalunk. Ez azt jelenti, hogy a vegyület LD₅₀-értéke (p.o.) több, mint 1000 mg/kg.

1. Referenciapélda

2-Amino-3-(hexil-oxi)-piridin / (XV) képletű vegyület/

Nitrogéngáz-atmoszférában 50 ml metanolban feloldunk 2,0 g nátrium-hidroxidot, majd az így kapott oldathoz vizes hűtés közben 5,5 g 2-amino-3-hidroxi-piridint adunk. Miután az utóbbi anyag feloldódott, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott maradékhoz nitrogéngáz-atmoszférában 70 ml vízmentes dimetil-szulfoxidot adunk majd az így képződött szuszpenzióhoz vizes hűtés közben 9,08 g hexil-bromidot adagolunk. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük, majd 400 ml vízbe öntjük. Az így kapott vizes elegyet először 400 ml, majd 300 ml dietil-éterrel extraháljuk, az egyesített extraktumot 300 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson végzett desztillálással bepároljuk. A kapott maradékot hexánnal mosva 6,69 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kap-

juk. Olvadáspontja 55–56°C.

10 Tömegspektrum (EI) m/z: 194 (M⁺).

A következő vegyületeket hasonló módon állíthatjuk elő:

2. Referenciapélda

15 **2-Amino-3-(2-butenil-oxi)-piridin** / (XVI) képletű vegyület/

Olvadáspontja: 79–80°C hexánból végzett átkristályosítás után. Tömegspektrum (EI) m/z: 164 (M⁺).

20

3. Referenciapélda

25 **2-Amino-3-(3-metil-2-butenil-oxi)-piridin** / (XVII) képletű vegyület/

Olvadáspontja 66–67°C hexánból végzett kristályosításkor. Tömegspektrum (EI) m/z: 178 (M⁺).

4. Referenciapélda

30 **2-Amino-3-(pentil-oxi)-piridin** / (XVIII) képletű vegyület/

Olvadáspontja 50–51°C hexánból végzett kristályosításkor.

35 Tömegspektrum (EI) m/z: 180 (M⁺).

5. Referenciapélda

40 **2-Amino-3-(ciklohexil-metoxi)-piridin** / (XIX) képletű vegyület/

Olvadáspontja 116–117°C dietil-éterből végzett kristályosításkor.

Tömegspektrum (EI) m/z: 206 (M⁺).

6. Referenciapélda

45 **2-Amino-3-butoxi-piridin** / (XX) képletű vegyület/

Olvadáspontja 53–54°C hexánból végzett kristályosításkor.

Tömegspektrum (EI) m/z: 166 (M⁺).

50

7. Referenciapélda

55 **2-Amino-3-(oktil-oxi)-piridin** / (XXI) képletű vegyület/

Olvadáspontja 56–57°C hexánból végzett kristályosításkor.

Tömegspektrum (EI) m/z: 222 (M⁺).

8. Referenciapélda

60 **2-Amino-3-(2-etoxi-etoxi)-piridin** / (XXII) képletű vegyület/

Olajos anyag.

Tömegspektrum (EI) m/z: 182 (M⁺).

¹HNMR (CDCl₃, δ): 1,02 (t, 3H), 3,52 (q, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,56 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H).

65

9. Referenciapélda**2-Amino-3-(1-metil-butoxi) - piridin**/(XXIII) képletű vegyület/
Olajos anyag.

Tömegspektrum (EI) m/z : 180 (M^+).
 $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , δ): 0,8—1,1 (m, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,2—1,9 (m, 4H), 4,32 (dt, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H).

10. Referenciapélda**2-Amino-3-(2-etil-butoxi)-piridin** / (XXIV)képletű vegyület/
Olajos anyag.

Tömegspektrum (EI) m/z : 194 (M^+).
 $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , δ): 0,92 (t, 6H), 1,1—1,8 (m, 5H), 3,86 (d, 2H), 6,56 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H).

11. Referenciapélda**2-Amino-3-etoxi-piridin** (8. reakcióvázat)

1,80 g nátrium-hidroxid 3 ml vízzel készült oldatához hozzáadunk 50 ml metanolt és 5,0 g 2-amino-3-hidroxi-piridint. Szobahőmérsékleten 5 percen át végzett keverést követően a metanolt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot szárazra pároljuk. Ezután hozzáadunk 100 ml dime-til-szulfoxidot, majd 5,0 g etil-bromidot, és az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet 200 ml vízbe öntjük, majd a vizes elegyet kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot egymás után 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékhoz n-hexánt adunk, majd a kivált kristályokat szűrővel elkülönítjük. Így 3,40 g mennyiségben a 76—77°C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk. Tömegspektrum (EI) m/z : 138 (M^+).

A következő vegyületeket hasonló módon állíthatjuk elő.

12. Referenciapélda**2-amino-3-propoxi-piridin** / (XXV) képletű vegyület/
Olvadáspontja 54—55°C.Tömegspektrum (EI) m/z : 152 (M^+).**13. Referenciapélda****2-Amino-3-(2-metil-propoxi)-piridin**/ (XXVI) képletű vegyület/
Olvadáspontja 45—46°C hexánból végzett kristályosításkor.

Tömegspektrum (EI) m/z : 166 (M^+).

14. Referenciapélda**2-Amino-3-(2-ciklohexil-etoxi) - piridin**/ (XXVII) képletű vegyület/
Olvadáspontja 99—100°C.Tömegspektrum (EI) m/z : 220 (M^+).**1. Példa** (9. reakcióvázat)

24,0 g 2-klór-acetecetsav-etil-észter 200 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 11,1 g 2-amino-3-propoxi-piridint, majd 6,2 g nátrium-hidrogén-karbonátot. Az így kapott reakció-

elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 órán át forraljuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékhoz 100 ml vizet adunk, majd az így kapott vizes elegyet kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 4,0g mennyiségben az 56—57°C olvadáspontú 3-(etoxi-karbonil)-2-metil-8-propoxi-imidazo-(1,2-a)piridint kapjuk. Tömegspektrum (EI) m/z : 262 (M^+).

2. Példa (10. reakcióvázat)

1,0 g 2-klór-acetecetsav-etil-észter 30 ml etanollal készült oldatához 0,8 g 2-amino-3-(2-metil-propoxi)-piridint és ezután 0,50 g trietil-amint adunk, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 6 órán át forraljuk. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadunk 1,0 g 2-klór-acetecetsav-etil-észtert, majd a visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralást 16 órán át folytatjuk. Lehűtés után az etanolt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot kloroformban feloldjuk. Az így kapott oldatot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 0,45 g mennyiségben az 59—60°C olvadáspontú 3-(etoxi-karbonil)-2-metil-8-(2-metil-propoxi)-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk. Tömegspektrum (EI) m/z : 276 (M^+).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ képlet alapján:

számított: C% = 65,20 H% = 7,30 N% = 10,14;
 talált: C% = 64,98 H% = 7,38 N% = 10,12.

3. példa (11. reakcióvázat)

5,76 g 2-amino-3-(ciklohexil-metoxi)-piridin 100 ml toluollal készült oldatában feloldunk 5,0 g 2-klór-acetecetsav-etil-észtert és 3,09 g trietil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 24 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyhez 100 ml dietil-étert adunk, majd vízzel mossuk, a szerves-fázist vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradék dietil-éter és n-hexán elegyből végzett átkristályosítása után 5,67 g mennyiségben a 108—109°C olvadáspontú 8-(ciklohexil-metoxi)-3-(etoxi-karbonil)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk. Tömegspektrum (FAB) m/z : 317 ($M^+ + 1$).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ képlet alapján:

számított: C% = 68,33 H% = 7,65 N% = 8,85;
 talált: C% = 68,21 H% = 7,67 N% = 8,79.

A következő vegyületet a 3. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatjuk elő.

17

**4. Példa / (XXVIII) képletű vegyület/
3-(Etoxi-karboni)-2-metil-8-(pentil-oxi)-
imidazo(1,2-a)piridin**

59—60°C-os olvadásponttal.

Tömegspektrum (FAB) m/z: 291 ($M^+ + 1$).

5. Példa (12. reakcióvázlat)

Argongáz-atmoszférában 0,78 g lítium-alumínium-hidridhez hozzáadunk 30 ml vízmentes tetrahydrofuránt, majd az így kapott keverékhez keverés és jeges vízzel 0°C és 10°C közötti hűtés közben hozzáadjuk cseppenként 5,48 g 8-(ciklohexil-metoxi)-3-(etoxi-karboni)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin 50 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatát. A cseppenkénti adagolás befejezése után a reakcióelegyet 0°C és 10°C közötti hőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezt követően 7 ml víz óvatos adagolása útján a fölös lítium-alumínium-hidridet elbontjuk, majd 100 ml dietil-étert adagolunk és a szobahőmérsékletre felmelegedett reakcióelegyből az oldhatatlan részt kiszűrjük. A szűrletet telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölért szárítjuk és bepároljuk. A maradékot dietil-éter és n-hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor 4,22 g mennyiségben a 146°C olvadáspontú 8-(ciklohexil-metoxi)-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk.

Tömegspektrum (FAB) m/z: 275 ($M^+ + 1$).
Elemzési eredmények a $C_{16}H_{22}N_2O_2$ képlet alapján:

számított: C% = 70,04 H% = 8,08 N% = 10,21;
talált: C% = 70,06 H% = 8,09 N% = 10,18.

A következő vegyületeket az 5. példában ismertetett módszerhez hasonló módszerrel állíthatjuk elő.

**6. Példa / (XXIX) képletű vegyület/
3-(Hidroxi-metil)-2-metil-8-(pentil-oxi)-
imidazo(1,2-a)piridin**

Olvadáspontja 116—117°C.

Tömegspektrum (FAB) m/z: 249 ($M^+ + 1$).
Elemzési eredmények a $C_{14}H_{20}N_2O_2$ képlet alapján:

számított: C% = 67,72 H% = 8,12 N% = 11,28;
talált: C% = 67,62 H% = 8,09 N% = 11,19.

**7. Példa / (XXX) képletű vegyület/
3-(Hidroxi-metil)-2-metil-8-propoxi-imidazo(1,2-a)piridin**

Olvadáspontja 136—137°C.

Tömegspektrum (EI) m/z: 220 (M^+).
Elemzési eredmények a $C_{12}H_{16}N_2O_2$ képlet alapján:

számított: C% = 65,43 H% = 7,32 N% = 12,72;
talált: C% = 65,26 H% = 7,28 N% = 12,68.

**8. Példa / (XXXI) képletű vegyület/
3-(Hidroxi-metil)-2-metil-8-(2-metil-propoxi)-imidazo(1,2-a)piridin**

Olvadáspontja 130—132°C.

Tömegspektrum (EI) m/z: 234 (M^+).
Elemzési eredmények a $C_{13}H_{18}N_2O_2$ képlet alapján:

18

számított: C% = 66,64 H% = 7,74 N% = 11,96;
talált: C% = 66,46 H% = 7,72 N% = 11,79.

9. Példa (13. reakcióvázlat)

Etanolos oldatban 3,3 g 8-(ciklohexil-metoxi)-3-(hidroxi-metil)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridint hidrogén-kloriddal kezelünk, majd a képződött hidrokloridsót feloldjuk 30 ml tionil-kloridban és az így kapott oldatot szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Ezt követően a fölös tionil-kloridot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot etanol és dietil-éter elegyével mossuk. Így 3,69 g mennyiségben a 144—146°C olvadáspontú 3-(klór-metil)-8-(ciklohexil-metoxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin-hidrokloridot kapjuk.

A következő vegyület hasonló módon állítható elő.

**10. Példa / (XXXII) képletű vegyület/
3-(Klór-metil)-2-metil-8-(pentil-oxi)-imidazo(1,2-a)piridin-hidroklorid**

Olvadáspontja 96—98°C.

11. Példa (14. reakcióvázlat)

20 ml vízmentes dimetil-szulfoxidhoz hozzáadunk 2,19 g nátrium-cianidot, majd az így kapott elegyhez jeges hűtés közben cseppenként beadagoljuk 3,69 g 3-(klór-metil)-8-(ciklohexil-metoxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin-hidroklorid 30 ml vízmentes dimetil-szulfoxiddal készült oldatát. A reakcióelegy hőmérsékletét ezután szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk, majd 3 órán át keverjük a reakcióelegyet.

Ezt követően a reakcióelegyet hozzáadjuk 300 ml vizes 3%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz, majd az így kapott elegyet 150—150 ml etil-acéttal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölért szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkrotográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és n-hexán elegyét használva. Végül a terméket dietil-éter és n-hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor 1,3 g mennyiségben a 145—146°C olvadáspontú, (XXXIII) képletű 3-(ciano-metil)-8-(ciklohexil-metoxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z: 283 (M^+).
Elemzési eredmények a $C_{17}H_{21}N_3O$ képlet alapján:

számított: C% = 72,06 H% = 7,47 N% = 14,83;
talált: C% = 72,09 H% = 7,47 N% = 14,71.

A következő vegyület hasonló módon állítható elő.

**12. Példa / (XXXIV) képletű vegyület/
3-(Ciano-metil)-2-metil-8-(pentil-oxi)-imidazo(1,2-a)piridin**

Olvadáspontja 124—125°C.

Tömegspektrum (EI) m/z: 257 (M^+).
Elemzési eredmények a $C_{15}H_{19}N_3O$ képlet alapján:

számított: C% = 70,01 H% = 7,44 N% = 16,33;
talált: C% = 69,79 H% = 7,46 N% = 16,05.

11

13. Példa (15. reakcióvázlat)

5 ml tionil-kloridhoz hozzáadunk 1,78 g 3-(hidroxi-metil)-2-metil-8-(2-metil-propoxi)-imidazo(1,2-a)piridin-hidrokloridot, majd az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük és ezután a fölös tionil-kloridot csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A maradékhoz dietil-étert adunk, hogy kikristályosodjon. 30 ml dimetil-szulfoxidban feloldunk 1,20 g nátrium-cianidot, majd ehhez az oldathoz jeges hűtés közben argongáz-atmoszférában cseppenként hozzáadjuk az előbbieken említett nyers kristályok dimetil-szulfoxiddal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd hozzáadjuk 300 ml 3%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz. Az így kapott elegyet etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel mossuk és vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk. Ezt követően az oldószert ledesztilláljuk, majd a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot használva. Hexán és etil-acetát elegyből végzett átkristályosítás után 0,50 g mennyiségben a 113–114°C olvadáspontú 3-(ciano-metil)-2-metil-8-(2-metil-propoxi)-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z : 243 (M^+).
Elemzési eredmények a $C_{14}H_{17}N_3O$ képlet alapján:
számított: C% = 69,11 H% = 7,04 N% = 17,27;
talált: C% = 69,00 H% = 7,08 N% = 17,07.

14. Példa (16. reakcióvázlat)

Nitrogéngáz-atmoszférában 40 ml etanolhoz hozzáadunk 1,32 g 3-klór-4-oxo-pentán-nitrilt és 1,55 g 2-amino-3-(hexil-oxi)-piridint és ezután 0,81 g trietil-amint. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben 1 éjszakán át forraljuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékhoz vizes nátrium-karbonát-oldatot adunk, majd az így kapott elegyet metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, majd dietil-éterből kristályosítjuk. Így 1,30 g mennyiségben a 119–120°C olvadáspontú 3-(ciano-metil)-8-(n-hexil-oxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z : 271 (M^+).
Elemzési eredmények a $C_{16}H_{21}N_3O$ képlet alapján:
számított: C% = 70,82 H% = 7,80 N% = 15,48;
talált: C% = 70,59 H% = 7,75 N% = 15,38.

A következő vegyületeket hasonló módon állíthatjuk elő.

15. Példa / (XXXV) képletű vegyület/
8-(E)-2-Butenil-oxi/-3-(ciano-metil)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin

Olvadáspont 93–95°C etil-acetát és dietil-éter elegyből végzett kristályosításakor.

12

Tömegspektrum (EI) m/z : 241 (M^+).
Elemzési eredmények a $C_{14}H_{15}N_3O$ képlet alapján:

5 számított: C% = 69,69 H% = 6,27 N% = 17,41;
talált: C% = 69,54 H% = 6,30 N% = 17,36.

16. Példa / (XXXVI) képletű vegyület/
3-(Ciano-metil)-2-metil-8-(3-metil-2-butenil)-oxi/-imidazo(1,2-a)piridin

10 Olváspont 118–119°C dietil-éterből végzett kristályosításakor.

Tömegspektrum (EI) m/z : 255 (M^+).
Elemzési eredmények a $C_{15}H_{17}N_3O$ képlet alapján:

15 számított: C% = 70,56 H% = 6,71 N% = 16,46;
talált: C% = 70,45 H% = 6,77 N% = 16,41.

17. Példa / (XXXVII) képletű vegyület/
3-(Ciano-metil)-2-metil-8-(1-metil-butoxi)-imidazo(1,2-a)piridin·2/3 fumarát

20 Olváspont 135–140°C etanol és dietil-éter elegyből végzett kristályosításakor.

Tömegspektrum (EI) m/z : 257 (M^+).
Elemzési eredmények a $C_{15}H_{19}N_3O \cdot 2/3 C_4H_4O_4$ képlet alapján:

25 számított: C% = 63,40 H% = 6,52 N% = 12,55;
talált: C% = 63,46 H% = 6,58 N% = 12,73.

18. Példa / (XXXVIII) képletű vegyület/
3-(Ciano-metil)-8-(2-etil-butoxi)-imidazo(1,2-a)piridin

30 Olváspont 123–124°C dietil-éterből végzett kristályosításakor.

Tömegspektrum (EI) m/z : 271 (M^+).
Elemzési eredmények a $C_{16}H_{21}N_3O$ képlet alapján:

35 számított: C% = 70,82 H% = 7,80 N% = 15,48;
talált: C% = 70,64 H% = 7,78 N% = 15,42.

19. Példa / (XXXIX) képletű vegyület/
8-Butoxi-3-(ciano-metil)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin

40 Olváspont 105–107°C dietil-éterből végzett kristályosításakor.

Tömegspektrum (EI) m/z : 243 (M^+).
Elemzési eredmények a $C_{14}H_{17}N_3O$ képlet alapján:

45 számított: C% = 69,11 H% = 7,04 N% = 17,27;
talált: C% = 69,13 H% = 7,13 N% = 17,23.

20. Példa / (XL) képletű vegyület/
3-(Ciano-metil)-2-metil-8-(oktil-oxi)-imidazo(1,2-a)piridin

50 Olváspont 90,5–91,5°C dietil-éter és hexán elegyből végzett kristályosításakor.

Tömegspektrum (EI) m/z : 299 (M^+).
Elemzési eredmények a $C_{18}H_{25}N_3O$ képlet alapján:

55 számított: C% = 72,21 H% = 8,42 N% = 14,03;
talált: C% = 72,18 H% = 8,40 N% = 14,01.

21. Példa / (XLI) képletű vegyület/
3-(Ciano-metil)-8-(2-ciklohexil-etoxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin

60 Olváspont 142–144°C.
Tömegspektrum (EI) m/z : 297 (M^+).

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{23}N_3O$ képlet alapján:
számított: $C\% = 72,70$ $H\% = 7,80$ $N\% = 14,13$;
talált: $C\% = 72,65$ $H\% = 7,75$ $N\% = 14,06$.

22. Példa (17. reakcióvázlat)

30 ml etanolhoz hozzáadunk 3,60 g 2-amino-3-(pentil-oxi)-piridint és 2,0 ml bróm-acetont, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk. Ezután vizes hűtés közben 1,0 ml bróm-acetont adunk a reakcióelegyhez, majd keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 éjszakán át forraljuk. Ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékhoz vizes nátrium-karbonát-oldatot adunk. Az így kapott elegyet kloroformmal extraháljuk, majd az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölélt szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfián tisztítjuk, majd hexánból átkristályosítjuk. Így 2,04 g mennyiségben a 68–69°C olvadáspontú 2-metil-8-(pentil-oxi)-imidazol(1,2-a)piridint kapjuk.
Tömegspektrum (EI) m/z: 218 (M^+).

23. Példa

A 22. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítható elő a (XLII) képletű 8-(ciklohexil-metoxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin olaj formájában.
Tömegspektrum (EI) m/z: 244 (M^+).
 1H NMR ($CDCl_3$): 0,8–2,1 (m, 11H), 2,48 (s, 3H); 3,89 (d, 2H), 6,36 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H).

24. Példa (XLIII) képletű vegyület/
8-(Ciklohexil-metoxi)-2-metil-3-nitrózo-imidazo(1,2-a)piridin

28 ml dióxánhoz hozzáadunk 2,8 g 8-(ciklohexil-metoxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridint majd az így kapott elegyhez 50°C-on 5 perc leforgása alatt 20,75 g izoamil-nitritet adagolunk. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 25 percen át forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfián tisztítjuk, majd hexánból kristályosítjuk. Így 1,27 g mennyiségben a 88–89°C olvadáspontú 8-(ciklohexil-metoxi)-2-metil-3-nitrózo-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk.
Tömegspektrum (EI) m/z: 273 (M^+).

25. Példa (XLIV) képletű vegyület/

A 24. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítható elő a 67–68°C olvadáspontú (hexánból végzett kristályosításkor) 2-metil-3-nitrózo-8-(pentil-oxi)-imidazo(1,2-a)piridin.
Tömegspektrum (EI) m/z: 247 (M^+).

26. Példa (XLV) képletű vegyület/

14,5 ml ecetsav és 11,5 ml víz elegyében feloldunk 1,27 g 8-(ciklohexil-metoxi)-2-metil-3-nitrózo-imidazo(1,2-a)piridint, majd az

így kapott oldathoz közel 30 perc leforgása alatt 1,50 g cinkport adunk keverés közben. Az adagolás befejezése után a keverést még 30 percen át folytatjuk, majd az oldhatatlan részt kiszűrjük Celite márkanévű szűrőanyagon és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékhoz vizes nátrium-karbonát-oldatot adunk, majd az így kapott elegyet metilén-kloriddal extraháljuk. Szárítás után az extraktumból az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk kis mennyiségű etanolban, majd a kapott oldathoz hozzáadjuk 0,45 g fumársav etanolos oldatát. A képződött sót kiszűrjük, majd szárítjuk. Így 0,85 g mennyiségben a 188–190°C olvadáspontú 3-amino-8-(ciklohexil-metoxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin-fumarátsót kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O$ képlet alapján:
számított: $C\% = 60,79$ $H\% = 6,71$ $N\% = 11,19$;
talált: $C\% = 60,53$ $H\% = 6,69$ $N\% = 11,00$.

27. Példa (XLVI) képletű vegyület/

A 26. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítható elő a 3-amino-2-metil-8-(pentil-oxi)-imidazo(1,2-a)piridin-fumarátsót, amelynek olvadáspontja 183–185°C metanol és etanol elegyéből végzett kristályosításkor.

Tömegspektrum (EI) m/z: 233 (M^+).
Elemzési eredmények a $C_{13}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:
számított: $C\% = 58,44$ $H\% = 6,64$ $N\% = 12,03$;
talált: $C\% = 58,35$ $H\% = 6,61$ $N\% = 11,97$.

28. Példa (18. reakcióvázlat)

30 ml etanolban feloldunk 1,8 g 2-amino-3-(pentil-oxi)-piridint, 2,29 g 4-metoxi-fenacil-bromidot és 0,84 g nátrium-hidrogén-karbonátot, majd az így kapott elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a kapott kristályokat vízzel mossuk és etil-acetátból átkristályosítjuk. Így 0,8 g mennyiségben a 118–119°C olvadáspontú 2-(4-metoxi-fenil)-8-(pentil-oxi)-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z: 310 (M^+).
Elemzési eredmények a $C_{19}H_{22}N_2O_2$ képlet alapján:
számított: $C\% = 73,52$ $H\% = 7,14$ $N\% = 9,03$;
talált: $C\% = 73,65$ $H\% = 7,11$ $N\% = 9,11$.

29. Példa (XLVII) képletű vegyület/

A 28. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de kiindulási anyagként 4-metoxi-fenacil-bromid helyett 2-bróm-3-butanont használva az 53–55°C olvadáspontú 2,3-dimetil-8-(pentil-oxi)-imidazo(1,2-a)piridin állítható elő.

Tömegspektrum (EI) m/z: 232 (M^+), 175, 162

30. Példa (19. reakcióvázlat)

250 mg fémnátrium 30 ml etanollal készült oldatában feloldunk 1,0 g 8-propoxi-

-3-(klór-metil)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin-hidrokloridot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. Ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és n-hexán elegyét használva. Az így kapott vegyületet fumársavval kezelve 0,2 g mennyiségben a 160–161°C olvadáspontú 8-propoxi-3-(etoxi-metil)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin-1/2-fumarátsót kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z: 284 (M⁺).

Elemzési eredmények a C₁₄H₂₀N₂O₂ × 1/2C₄H₄O₄ képlet alapján:

számított: C% = 62,73 H% = 7,24 N% = 9,14;
talált: C% = 62,60 H% = 7,08 N% = 9,33.

31. Példa (20. reakcióvázlat)

1,50 g (9,8 mmól) 2-amino-3-(n-propoxi)-piridin, 2,0 g (15,2 mmól) 3-klór-4-oxo-pentán-nitril és 1,0 g (9,8 mmól) trietil-amin 40 ml etanollal készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 órán át forraljuk, majd az etanolt ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként kloroformot használva. Végül hexán és etil-acetát elegyből végzett átkristályosítás után 0,30 g (13,3%) mennyiségben a 106–107°C olvadáspontú 3-(ciano-metil)-2-metil-8-(n-propoxi)-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z: 229 (M⁺).

Elemzési eredmények a C₁₃H₁₅N₃O képlet alapján:

számított: C% = 68,10 H% = 6,59 N% = 18,33;
talált: C% = 67,92 H% = 6,59 N% = 18,21.

32. Példa (21. reakcióvázlat)

10 g (55,48 mmól) 2-amino-3-(n-pentoxi)-piridin, 12,98 g (66,56 mmól) etil-bróm-piruvát és 7,0 g (83,33 mmól) nátrium-hidrogén-karbonát 200 ml etanollal készült keverékét szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával további 2 órán át forraljuk. Azt követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot dietil-éterben feloldjuk és a kapott oldatot vízzel mossuk. Vízmentes magnézium-szulfát fölött végzett szárítás után az éteres fázist csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Így 8,0 g (52,2%) mennyiségben a 120–121°C olvadáspontú 8-(n-pentoxi)-2-(etoxi-karbonil)-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z: 276 (M⁺), 231, 219, 206.

A következő vegyület hasonló módon állítható elő.

33. Példa (XLVIII) képletű vegyület/
2-(Etoxi-karbonil-metil)-8-(n-pentoxi)-imidazo(1,2-a)piridin-hemifumarát, olvadáspontja 78°C.

Elemzési eredmények a C₁₆H₂₂N₂O₃ · 1/2C₄H₄O₄ képlet alapján:

számított: C% = 62,05 H% = 6,94 N% = 8,04;
talált: C% = 61,97 H% = 6,88 N% = 8,03.

34. Példa (22. reakcióvázlat)

5 ml vízmentes dietil-éterben feloldunk 0,72 g 2-amino-3-(ciklohexil-metoxi)-piridint, majd az így kapott oldathoz először 0,28 g piridint és ezután 0,34 ml 2-klór-propanoil-klorid 2 ml dietil-éterrel készült oldatát adjuk, –10°C-on. Ugyanezen a hőmérsékleten 1 órán át tartó keverést követően a reakcióelegyet jég hideg vízzel mossuk, majd szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot dietil-éter és hexán elegyből átkristályosítjuk. Az így kapott 2-klór-(N-ciklohexil-metoxi)-2-piridil)-propánamid-hidrokloridot 120°C-on 2 órán át hevítjük, majd az így kapott maradékot etanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk, amikor 0,35 g mennyiségben a kívánt terméket, azaz a 167–169°C olvadáspontú 8-(ciklohexil-metoxi)-2-hidroxi-3-metil-imidazo(1,2-a)piridin-hidrokloridot kapjuk. Tömegspektrum (EI) m/z: 260 (M⁺).

Elemzési eredmények a C₁₅H₂₀N₂O₂ · HCl · 1/4 H₂O képlet alapján:

számított: C% = 59,79 H% = 7,19 N% = 9,30
Cl% = 11,75;
talált: C% = 59,75 H% = 7,12 N% = 9,22
Cl% = 11,65.

35. Példa (23. reakcióvázlat)

150 ml dioxánhoz hozzáadunk 8,0 g (34,4 mmól) 8-(izohexil-oxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridint és 68,5 ml (0,51 mól) izoamil-nitritet. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 30 percen át forraljuk, majd az oldószert ledesztilláljuk és a maradékhoz 200 ml ecetsavat és 100 ml vizet adunk. Az így kapott elegyhez szobahőmérsékleten hozzáadunk 9,0 g (0,137 mól) fémcinket, majd 4 órán át keverést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyet szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A maradékhoz kloroformot és vizet adunk, majd az így kapott elegyet vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és ezután szűrjük. A szűrletet kloroformmal extraháljuk, majd az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot használva. A kapott termékhez 0,75 g (6,5 mmól) fumársavat adunk, hogy fumarátsóvá alakítsuk. Metanolból végzett átkristályosítás után 1,20 g (9,6%) mennyiségben a 194–196°C olvadáspontú 3-amino-8-(izohexil-oxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin-fumarátsót kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z: 247 (M⁺).

Elemzési eredmények a C₁₄H₂₁N₃O · C₄H₄O₄ képlet alapján:
számított: C% = 59,49 H% = 6,93 N% = 11,56;
talált: C% = 59,51 H% = 6,91 N% = 11,58.

36. Példa (24. reakcióvázlat)

60 ml dioxánban feloldunk 1,90 g (7,71 mmól) 8-(n-heptil-oxi)-2-metil-imidazo-

(1,2-a)piridint, majd a kapott oldathoz hozzáadunk 20,7 ml (0,154 mól) izoamil-nitritet. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 30 percen át forraljuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékhoz hozzáadunk 30 ml ecetsavat és 10 ml vizet. Az így kapott elegyhez 2,1 g (32,1 mmól) fémcinket adunk, majd szobahőmérsékleten 2 órán át keverést végzünk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékhoz 50 ml metilén-kloridot és 20 ml vizet adunk, majd az így kapott reakcióelegyet vizes nátrium-hidroxid-oldattal megfugósítjuk. Celite márkanevű szűrőanyagon át történő szűrés, metanolos mosás és kis mértékű betöményítés után a kapott koncentrátumot metilén-kloriddal extraháljuk, majd az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A tisztított terméket hagyományos módon fumarátsóvá alakítjuk, majd etanolból átkristályosítjuk. Így 0,40 g (20%) mennyiségben a 171–173°C olvadáspontú 3-amino-8-(n-heptil-oxi)-2-metilimidazo(1,2)piridin fumarátsót kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z: 261 (M^+).
Elemzési eredmények a $C_{15}H_{23}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:

számított: C% = 60,46 H% = 7,21 N% = 11,13;
talált: C% = 60,49 H% = 7,26 N% = 11,12.

37. Példa (25. reakcióvázlat)

Argongáz-atmoszférában 100 ml vízmentes tetrahydrofuránban szuszpendálunk 1,5 g (39,5 mmól) lítium-alumínium-hidridet, majd az így kapott szuszpenzióhoz cseppenként hozzáadjuk 16 g (57,9 mmól) 8-(n-pentoxi)-2-(etoxi-karbonil)-imidazo(1,2-a)piridin 300 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatát. Szobahőmérsékleten 30 percen át tartó keverést követően a reakcióelegyet 65°C-on tartjuk 20 percen át, majd óvatosan cseppenként hozzáadunk közel 15 ml vizet. Ezt követően az oldhatatlan részt kiszűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz etanolos sósavoldatot adunk, majd a kivált csapadékot acetontól átkristályosítjuk. Így 13,9 g (88,7%) mennyiségben a 102–103°C olvadáspontú 8-(n-pentoxi)-2-(hidroxil-metil)-imidazo(1,2-a)piridin-hidrokloridsót kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{13}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$ képlet alapján:

számított: C% = 57,67 H% = 7,07 N% = 10,35
Cl% = 13,09;

talált: C% = 57,67 H% = 7,06 N% = 10,36
Cl% = 13,33.

38. Példa (26. reakcióvázlat)

a) 2,5 liter metilén-kloridhoz hozzáadunk 248 g 3-karbamoil-metil-2-metil-8-(3-metil-2-butenil)-oxi/-imidazo(1,2-a)piridint és 204 ml piridint, majd az így kapott elegyhez 0°C-on cseppenként hozzáadagolunk

297 ml trifluor-ecetsav anhidridet. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet beleöntjük 5 liter hideg telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba, majd fázisválasztást végzünk. Vizmentes magnézium-szulfát fölött végzett szárítást követően a szerves fázist csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot metilén-klorid és dietil-éter elegyből átkristályosítva 198 g mennyiségben 3-(ciano-metil)-2-metil-8-(3-metil-2-butenil)-oxi/-imidazo(1,2-a)piridint kapunk.

Az így kapott termék fizikai tulajdonságai megegyeznek a 16. példa szerinti termékével.

15 A példa kiindulási anyagát a következőképpen állítjuk elő.

b)-1 (Hivatkozunk a Chemical Abs., 102. 148704c referátumra)

20 5,5 liter vízmentes dietil-éterben feloldunk 715 g metil-levulinátot, majd az így kapott oldathoz katalitikus mennyiségben ecetsavat és hidrogén-bromidot adunk. Az így kapott reakcióelegyet ezután 5°C-ra vagy még ennél is alacsonyabb hőmérsékletre lehűtjük, majd

25 cseppenként hozzáadunk 283 ml elemi brómot úgy, hogy belső hőmérséklete 2°C és 5°C között maradjon. (Az adagolást úgy végezzük, hogy a bróm cseppenkénti adagolásakor mutatkozó vöröses-narancs szín eltűnjék.) A reakció befejeződése után a reakcióelegyet

30 6 liter jeges vízbe öntjük, majd fázisaira szétválasztjuk. A szerves fázist hideg telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot desztillálásnak vetjük alá (forráspont 92–96°C közel 10 mmHg nyomáson), amikor 642 g (gázkromatográfiás tisztasága közel 85%) mennyiségben 3-bróm-levulinsav-metil-észtert kapunk.

40 b)-2 4,3 liter izopropanolhoz hozzáadunk 430 g 2-amino-3-(3-metil-2-butenil)-oxi/-piridint és 488 g trietil-amint, majd beadagolunk 870 g (gázkromatográfiás tisztasága 85–90%) 3-bróm-levulinsav-metil-észtert és az így kapott reakcióelegyet keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazásával 2,5

45 órán át forraljuk. Ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékhoz 5 liter vizet adunk és az így kapott vizes elegyet 6 liter etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot 5 liter vízzel, majd

50 5 liter telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Így 3-(metoxi-karbonil-metil)-2-metil-8-(3-metil-2-butenil)-oxi/-imidazo(1,2-a)piridint kapunk.

55 b)-3 Az így kapott vegyületet feloldjuk 2,5 liter metanolban, majd a kapott oldaton 10 órán át ammóniagázt buborékolatunk át. Ezután jeges hűtés közben az oldathoz 2 liter dietil-étert adunk, majd a képződött kristályokat szűréssel elkülönítjük.

60 65 Így 248 g mennyiségben 3-(karbamoil-me-

til)-2-metil-8-(3-metil-2-butenil)-oxi/-imidazo(1,2-a)piridint kapunk.

39. Példa (27. reakcióvázlat)

4,0 g (8,94 mmól) 8-(n-pentoxi)-2-(metoxi-metil)-imidazo(1,2-a)piridin-3-il)-metil-trimetil-ammónium-jodid és 0,47 g (9,59 mmól) nátrium-cianid 25 ml dimetil-formamiddal készült elegyét 99°C-on 1 órán át keverjük, majd a reakcióelegyet óvatosan beleöntjük 150 ml jéghideg vízbe. Ezt követően metilén-kloriddal extrahálást végzünk, majd az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként kloroform és etil-acetát elegyét használva. Így 0,7 g (27,3%) mennyiségben a 101–102°C olvadáspontú 8-(n-pentoxi)-2-(metoxi-metil)-3-(ciano-metil)-imidazo(1,2-)piridint kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{21}N_3O_2$ képlet alapján:

számított: C% = 66,88 H% = 7,37 N% = 14,62;
talált: C% = 66,65 H% = 7,30 N% = 14,50.

40. Példa (28. reakcióvázlat)

0,17 g lítium-alumínium-hidrid 5 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához hozzáadjuk 0,95 g 8-(ciklohexil-metoxi)-2-metil-3-(metoxi-karbonil-metil)-imidazo(1,2-a)piridin 5 ml tetrahydrofuránnal készült, a 38. példa b)-2 lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon előállított oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Ezután hűtés közben a reakcióelegyhez 2 ml etil-acetátot, majd telített vizes nátrium-szulfát-oldatot adunk. Ezt követően dietil-étert adagolunk, majd kétszer dekantálást végzünk. Miután a maradékból az oldószerrel csökkentett nyomáson ledesztilláltuk, etanolos sósavoldatot adagolunk a hidrokloridsó előállítására céljából. Acetonitril és tetrahydrofurán elegyből végzett átkristályosítás után 0,58 g mennyiségben a 147–149°C olvadáspontú 8-(ciklohexil-metoxi)-3-(2-hidroxi-etil)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin-hidrokloridsót kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z: 288 (M^+).

Elemzési eredmények a $C_{17}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot xH_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 62,51 H% = 7,78 N% = 8,58
Cl% = 10,85;

talált: C% = 62,45 H% = 7,80 N% = 8,36
Cl% = 10,71.

41. Példa (29. reakcióvázlat)

5 ml vízhez hozzáadjuk 2,7 g (18,2 mmól) acetaldehid-nátrium-hidrogén-szulfitsót, majd az így kapott keverékhez 1,0 g (6,0 mmól) 2-amino-3-(n-butoxi)-piridint adunk. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk, majd jéges fürdőben lehűtjük és cseppenként hozzáadjuk 0,95 g (19,3 mmól) nátrium-cianid 1,6 ml vízzel készült oldatát. Visszafolya-

16

tó hűtő alkalmazásával 2 órán át végzett forralást követően 4 ml metanolt adagolunk, majd a visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralást 6 órán át folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, majd kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószerrel ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot használva. Etil-acetátból végzett átkristályosítás után 0,25 g (19,2%) mennyiségben a 106–107°C olvadáspontú 3-amino-8-(n-butoxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z: 219 (M^+).

Elemzési eredmények a $C_{12}H_{17}N_3O$ képlet alapján:

számított: C% = 65,73 H% = 7,81 N% = 19,16;
talált: C% = 65,54 H% = 7,78 N% = 19,09.

42. Példa (30. reakcióvázlat)

1 ml vízben feloldunk 0,43 g nátrium-hidrogén-szulfitot, majd a kapott oldathoz hozzáadjuk 0,23 ml acetaldehidet. Az így kapott elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 95°C-on hozzáadjuk 0,8 g 2-amino-3-(n-hexil-oxi)-piridint. 1 órán át tartó keverést követően 0,40 g nátrium-cianid 0,7 ml vízzel készült oldatát adagoljuk, majd 2 órán át keverést végzünk. Lehűtés után a reakcióelegyet kloroformmal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel mossuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk, majd hexánnal mossuk. Így 50 mg mennyiségben a 45–65°C olvadáspontú 3-amino-8-(n-hexil-oxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z: 247 (M^+).

Elemzési eredmények a $C_{14}H_{21}N_3O$ képlet alapján:

számított: C% = 67,98 H% = 8,56 N% = 16,99;
talált: C% = 67,62 H% = 8,47 N% = 16,88.

43. Példa (31. reakcióvázlat)

50 g piridin és 7,85 g trietil-amin elegyében feloldunk 20 g (77,72 mmól) 8-(n-pentoxi)-2-metil-3-(ciano-metil)-imidazo(1,2-a)piridint, majd az így kapott oldaton vizes hűtés közben 4 órán át gázalakú hidrogén-szulfidot buborékkoltatunk át. Ezt követően a reakcióelegyet óvatosan beleöntjük 300 ml jéghideg vízbe, majd keverést végzünk. A kicsapódott kristályokat kiűzjük, majd etanolból átkristályosítjuk. Így 15,11 g (66,7%) mennyiségben a 157–159°C olvadáspontú 8-(n-pentoxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin-3-il)-tioacetamidot kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{21}N_3OS \cdot 0,1H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 61,44 H% = 7,29 N% = 14,33
S% = 10,94;

talált: C% = 61,45 H% = 7,28 N% = 14,28
S% = 10,77.

44. Példa (32. reakcióvázlat)

1,0 g (3,43 mmól) 8-(n-pentoxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin-3-il)-tioacetamid és

65

0,35 g (3,78 mmól) klór-aceton 15 ml etanollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk vízben, majd a vizes oldathoz kálium-karbonátot adunk lúgossá tétele céljából. Ezt követően a lúgos kémhatású oldatot kloroformmal extraháljuk, majd az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként kloroform és etil-acetát elegyét használva. Ezután a terméket fumarátsóvá alakítjuk acetonban, amikor 1,11 g (73%) mennyiségben a 117–118°C olvadáspontú 8-(n-pentoxi)-2-metil-3-(4-metil-2-tiazolil)-metilimidazo(1,2-a)piridin-fumarátsót kapjuk. Elemzési eredmények a $C_{19}H_{23}N_3OS \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:

számított: C% = 59,30 H% = 6,10 N% = 9,43
S% = 7,19;
talált: C% = 59,15 H% = 6,09 N% = 9,34
S% = 7,16.

A következő vegyületeket hasonló módon állíthatjuk elő.

45. Példa / (XLIX) képletű vegyület/

8-(n-pentoxi)-2-metil-3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-metilimidazo(1,2-a)piridin-hidrobromid, olvadáspontja 166–167°C.

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{25}N_3OS \cdot HBr$ képlet alapján:

számított: C% = 53,77 H% = 6,17 N% = 9,90
S% = 7,56 Br% = 18,83%;
talált: C% = 53,68 H% = 6,11 N% = 9,86
S% = 7,60 Br% = 18,98.

46. Példa / (L) képletű vegyület/

8-(n-pentoxi)-2-metil-3-(4-metil-5-(n-propil)-2-tiazolil)-metilimidazo(1,2-a)piridin-hidrobromid, olvadáspontja 162–164°C.

Elemzési eredmények a $C_{21}H_{29}N_3OS \cdot HBr \times \frac{1}{2} H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 55,30 H% = 6,71 N% = 9,21
S% = 7,03 Br% = 17,52;
talált: C% = 55,34 H% = 6,55 N% = 9,25
S% = 7,30 Br% = 17,76.

47. Példa / (LI) képletű vegyület/

8-(n-pentoxi)-2-metil-3-(5-metil-4-fenil-2-tiazolil)-metilimidazo(1,2-a)piridin-fumarátsó, olvadáspontja 126–127°C.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{27}N_3OS \cdot C_4H_4O_4 \times \frac{1}{2} H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 63,92 H% = 6,03 N% = 7,89
S% = 6,09;
talált: C% = 63,75 H% = 5,90 N% = 7,77
S% = 6,05.

48. Példa / (LII) képletű vegyület/

8-(n-pentoxi)-2-metil-3-(5-(etoxi-karbonil)-4-metil-2-tiazolil)-metilimidazo(1,2-a)piridin-hidroklorid, olvadáspontja 160–163°C.

Elemzési eredmények a $C_{21}H_{27}N_3O_3S \cdot HCl \times \frac{1}{4} H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 56,66 H% = 6,52 N% = 9,44
S% = 7,20 Cl% = 7,96;
5 talált: C% = 56,70 H% = 6,46 N% = 9,39
S% = 7,18 Cl% = 8,22.

49. Példa (33. reakcióvázlat)

10 a) 5 ml vízmentes etanol és 150 ml vízmentes kloroform elegyében feloldunk 10,0 g (38,86 mmól) 8-(n-pentoxi)-2-metil-3-(ciano-metil)-imidazo(1,2-a)piridint, majd az így kapott oldatot lehűtjük 0–10°C-ra. Ezután az oldaton 2 órán át gázalakú hidrogén-15 kloridot buborékoltatunk át, majd az így kapott reakcióelegyet 4°C körüli hőmérsékleten 2 napon át állni hagyjuk. Ezt követően a reakcióelegyet óvatosan jeges vízbe öntjük, amelyben előzetesen főlöslégekben véve 20 kálium-karbonátot oldottunk. Ezt követően fázisválasztást végzünk, a vizes fázist kloroformmal még egyszer extraháljuk. Ezt követően az extraktumot az előbbi szerves fázissal egyesítjük, majd az így kapott elegyet vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 10,1 g (93%) mennyiségben olaj formájában etil-8-(n-pentoxi)-2-metilimidazo(1,2-a)piridin-3-il)-acetamidátot kapunk.

30 Az imidátot a következő reakcióban további tisztítás nélkül hasznosítjuk.

b) Az előző lépésben kapott imidátból 1,5 g (4,94 mmól) és 0,3 g (5,44 mmól) propargil-amin 30 ml etanollal készült elegyét szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd 65°C-on tartjuk további 1 órán át. Ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként kloroform és metanol elegyét használva. Ezután a terméket acetonban fumarátsóvá alakítjuk. Így 1,1 g mennyiségben N-propargil-8-(n-pentoxi)-2-metilimidazo(1,2-a)piridin-3-il)-acetamidin-3/2-fumarátsót kapunk.

45 Elemzési eredmények a $C_{18}H_{24}N_4O \cdot 3/2 C_4H_4O_4 \times \frac{1}{4} H_2O$ képlet alapján:
számított: C% = 58,70 H% = 6,26 N% = 11,41;
talált: C% = 58,69 H% = 6,37 N% = 11,32.

50 A következőkben ismertetett vegyületeket hasonló módon állítjuk elő a 49. példa a) lépésében említett amidint használva.

50. Példa / (LIII) képletű vegyület/

55 A 49. példában ismertetett módon eljárva, de propargil-amin helyett szulfamidot használva a 194–196°C olvadáspontú N-szulfamoil-8-(n-pentoxi)-2-metilimidazo(1,2-a)piridin-3-il)-acetamidint kapjuk.

60 Elemzési eredmények a $C_{15}H_{23}N_5O_3S$ képlet alapján:

számított: C% = 50,97 H% = 6,56 N% = 19,81
S% = 9,07;
talált: C% = 51,07 H% = 6,61 N% = 19,23
65 S% = 8,90.

51. Példa (LIV) képletű vegyület/

A 49. példában ismertetett módon eljárva, de propargil-amin helyett acetohidrazidot használva a 195–196°C olvadáspontú N-acetil- β -[8-(n-pentoxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin-3-il]-acetamidorazont kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{17}H_{25}N_5O_2$ képlet alapján:

számított: C% = 61,61 H% = 7,60 N% = 21,13;

talált: C% = 61,67 H% = 7,64 N% = 21,07.

52. Példa (34. reakcióvázlat)

0,8 g (2,4 mmól) N-acetil- β -[8-(n-pentoxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin-3-il]-acetamidorazont 200°C-on tartunk 3 percen át, majd etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítást végzünk. Így 0,37 g (48,9%) mennyiségben a 187–188°C olvadáspontú 3- β -[8-(n-pentoxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin-3-il]-metil-5-metil-triazolt kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{17}H_{23}N_5O$ képlet alapján:

számított: C% = 65,15 H% = 7,40 N% = 22,35;

talált: C% = 65,07 H% = 7,40 N% = 22,33.

53. Példa (35. reakcióvázlat)

1,5 g (4,94 mmól), a 49. példa a) lépésében ismertetett módon előállítható etil- β -[8-(n-pentoxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin-3-il]-acetimidát és 0,72 g (5,40 mmól) aminos-acetaldehid-dietil-acetát 30 ml etanollal készült elegyét szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd 65°C-on további 1 órán át keverést végzünk. Ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékhoz 15 ml tömény sósavoldatot adunk. Az így kapott keveréket 100°C-on 90 percen át keverjük, majd jeges hűtés közben vizes kálium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk. Ezt követően kloroformmal extrahálunk, majd az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként kloroform és metanol elegyét használva. Így 0,7 g (47,6%) mennyiségben a 148–149°C olvadáspontú 8-(n-pentoxi)-2-metil-3-(2-imidazolil)-metil-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{17}H_{22}N_4O \cdot 0,2 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 67,61 H% = 7,47 N% = 18,55;

talált: C% = 67,97 H% = 7,49 N% = 18,16.

54. Példa (36. reakcióvázlat)

1,35 g 3-amino-8-(ciklohexil-metoxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin és 1,65 g etil-ortoformiát keverékéhez hozzáadunk 1 csepp tömény kénsavat, majd az így kapott reakcióelegyet 150°C-on tartjuk 1 órán át keverés közben. Lehűtés után a reakcióelegyhez kloroformot adunk, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk és szárítjuk. Ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot feloldjuk 10 ml tetrahidrofuránban. A kapott oldathoz hozzáadjuk 0,40 g lítium-alumínium-

18

-hidrid 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazásával 1,5 órán át forraljuk. Lehűtés után 1 ml etil-acetátot, majd telített nátrium-szulfát-oldatot adagolunk óvatosan a reakcióelegyhez. Ezt követően dietil-étert adagolunk, majd kétszer dekantálunk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk, végül pedig dietil-éter és hexán elegyéből átkristályosítjuk. Így 0,31 g mennyiségben a 133–135°C olvadáspontú 8-(ciklohexil-metoxi)-2-metil-3-(metil-amino)-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z: 273 (M^+).

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{23}N_3O$ képlet alapján:

számított: C% = 70,30 H% = 8,48 N% = 15,37;

talált: C% = 70,19 H% = 8,43 N% = 15,20.

55. Példa (37. reakcióvázlat)

10 ml vízmentes dietil-éterben feloldunk 0,91 g 3-amino-8-(ciklohexil-metoxi)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridint és 0,36 g trietil-amint, majd az így kapott oldathoz 0°C-on cseppenként hozzáadjuk 0,25 ml acetyl-klorid 5 ml dietil-éterrel készült oldatát. 1 órán át tartó keverést követően a reakcióelegyhez kloroformot adunk, majd vizes mosást és szárítást végzünk. Ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot etil-acetát és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk. Az így kapott kristályokat ezután argongáz-atmoszférában hozzáadjuk 0,14 g lítium-alumínium-hidrid tetrahidrofurános oldatához, majd keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazásával 1,5 órás forralást végzünk. Lehűtés után 1 ml etil-acetátot, majd telített vizes nátrium-szulfát-oldatot adagolunk fokozatosan a reakcióelegyhez. Miután dietil-étert adagoltunk, kétszer dekantálunk. Végül az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk, ezt követően pedig dietil-éter és hexán elegyéből átkristályosítjuk. Így 0,36 g mennyiségben a 89–90°C olvadáspontú 8-(ciklohexil-metoxi)-3-(etil-amino)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z: 287 (M^+).

Elemzési eredmények a $C_{17}H_{25}N_3O$ képlet alapján:

számított: C% = 71,05 H% = 8,77 N% = 14,62;

talált: C% = 71,03 H% = 8,70 N% = 14,38.

56. Példa (38. reakcióvázlat)

50 ml etanolban feloldunk 1,0 g (3,3 mmól) 8-(n-pentoxi)-3-(klór-metil)-2-metil-imidazo(1,2-a)piridin-hidrokloridot, majd a kapott oldathoz hozzáadjuk 0,25 g (3,3 mmól) tio-karbamidot. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk, majd az etanolt ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 30 ml etanol és 30 ml

víz elegyében, majd a kapott oldathoz 0,22 ml (3,42 mmól) klór-acetonitrilt adagolunk. Jeges hűtés közben argongáz-atmoszférában a reakcióelegyhez hozzáadjuk 0,40 g (10 mmól) nátrium-hidroxid 5 ml vízzel készült oldatát cseppenként, majd a reakcióelegyet 40 percen át keverjük és az etanolt ledesztilláljuk. A maradékhoz vizet adunk, majd a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként kloroform és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Hexán és etil-acetát elegyből végzett átkristályosítás után 0,30 g (30%) mennyiségben a 94–95°C olvadáspontú 3-(ciano-metil-tio-metil)-2-metil-8-(n-pentoxi)-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z: 303 (M⁺).

Elemzési eredmények a C₁₆H₂₁N₃OS képlet alapján:

számított: C% = 63,33 H% = 6,98 N% = 13,85
S% = 10,57;

talált: C% = 63,21 H% = 6,94 N% = 13,76
S% = 10,63.

A következő vegyületet hasonló módon állítjuk elő.

57. Példa / (LV) képletű vegyület/

2-Metil-8-(n-pentoxi)-3-(2-propinil-tio)-metil-imidazo(1,2-a)piridin-fumarátsó, olvadáspontja 127–128°C.

Tömegspektrum (EI) m/z: 302 (M⁺).

Elemzési eredmények a C₁₇H₂₂N₂OS·C₄H₄O₄ képlet alapján:

számított: C% = 60,27 H% = 6,26 N% = 6,69
S% = 7,66;

talált: C% = 60,32 H% = 6,35 N% = 6,65
S% = 7,76.

58. Példa (39. reakcióvázlat)

Argongáz-atmoszférában jeges hűtés közben 70 ml tionil-kloridhoz hozzáadunk 10,6 g (39,15 mmól) 8-(n-pentoxi)-2-(hidroxi-metil)-imidazo(1,2-a)piridin-hidrokloridot, majd az így kapott elegyet szobahőmérsékletre keverés közben melegedni hagyjuk és ezután a keverést 2 órán át folytatjuk. Ezt követően a tionil-kloridot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot feloldjuk 200 ml metanolban. A kapott oldathoz 5,3 g nátrium-metilátot adunk jeges hűtés közben, majd az így kapott elegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük. Ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot feloldjuk dietil-éterben és a kapott oldatot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kicsapódott kristályokat dietil-éter és n-hexán elegyével mossuk és végül kiszűrjük. Így 7,8 g (80,4%) mennyiségben az 50°C olvadáspontú 8-(n-pentoxi)-2-(metoxi-metil)-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk.

Elemzési eredmények a C₁₄H₂₀N₂O₂ képlet alapján:

számított: C% = 67,72 H% = 8,12 N% = 11,28;
talált: C% = 67,67 H% = 8,05 N% = 11,21.

5

59. Példa (40. reakcióvázlat)

Argongáz-atmoszférában 1,5 g (5,54 mmól) 8-(n-pentoxi)-2-(hidroxi-metil)-imidazo(1,2-a)piridin-hidroklorid 30 ml metilén-kloriddal készült szuszpenzióját lehűtjük –20°C-ra szárazjégből és acetontól álló fürdőben, majd a szuszpenzióhoz hozzáadunk 1,3 g (12,87 mmól) trietil-amint, majd ezután cseppenként 0,83 g (6,07 mmól) acetoxi-acetil-kloridot. Ezt követően a hőmérsékletet fokozatosan szobahőmérsékletre melegítjük, majd az utóbbi hőmérsékleten 1 órán át keverjük a reakcióelegyet. Ezt követően a reakcióelegyet vízzel mossuk, majd a metilén-kloridos fázist vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot etanolban fumársavval kezelve 1,2 g (55,3%) mennyiségben a 97°C olvadáspontú 8-(n-pentoxi)-2-(acetoxi-acetoxi-metil)-imidazo(1,2-a)piridin-hemifumarátot kapjuk.

15

Elemzési eredmények a C₁₇H₂₂N₂O₅ ×

×1/2C₄H₄O₄ képlet alapján:
számított: C% = 58,16 H% = 6,16 N% = 7,14;
talált: C% = 58,06 H% = 6,12 N% = 7,13.

20

25

30

60. Példa (41. reakcióvázlat)

Az 58. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de acefoxi-acetil-klorid helyett acetil-kloridot használva a 101–102°C olvadáspontú 8-(n-pentoxi)-2-(acetoxi-metil)-imidazo(1,2-a)piridin-hemifumarátot kapjuk.

35

Elemzési eredmények a C₁₅H₂₀N₂O₃ ×

×1/2C₄H₄O₄ képlet alapján:
számított: C% = 61,07 H% = 6,63 N% = 8,38;
talált: C% = 60,95 H% = 6,63 N% = 8,25.

40

61. Példa (42. reakcióvázlat)

5,0 g (20,13 mmól) 8-(n-pentoxi)-2-(metoxi-metil)-imidazo(1,2-a)piridin, 1,8 g (22,07 mmól) dimetil-amin-hidroklorid és 0,66 g (21,98 mmól) paraformaldehid 70 ml metanolal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 10 órán át forraljuk, majd hozzáadunk 0,9 g (11,03 mmól) dimetil-amin-hidrokloridot és 0,33 g (10,99 mmól) paraformaldehidet. Ezt követően a reakcióelegy visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralást 5 órán át folytatjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk vízben, majd a kapott vizes oldatot dietil-éterrel mossuk és ezután kálium-karbonáttal meglúgosítjuk. A lúgos oldatot dietil-éterrel extraháljuk, majd az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot feloldjuk 50 ml etanolban, majd a kapott oldathoz 3,7 g (26,05 mmól) metil-jodidot adunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd a kivált kristályo-

45

50

55

60

65

19

kat kiszűrjük. Így 7,71 g (85,7%) mennyiségben a 155–156°C olvadáspontú 8-(n-pentoxi)-2-(metoxi-metil)-imidazo(1,2-a)piridin-3-il)-metil-trimetil-ammonium-jodidot kapjuk. Elemzési eredmények a $C_{18}H_{30}N_3O_2I \times \frac{1}{2}H_2O$ képlet alapján: számított: C% = 47,37 H% = 6,84 N% = 9,20; talált: C% = 47,58 H% = 6,63 N% = 9,02.

62. Példa (43. reakcióvázlat)

10 ml dietil-éterben feloldunk 1 g 3-amino-2-metil-8-(n-pentoxi)-imidazo(1,2-a)piridint, majd a kapott oldathoz 0,43 g trietil-amint és ezután 5°C-on vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten 0,30 ml acetil-kloridot adunk. Szobahőmérsékleten 1 órán át végzett keverést követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot oszlopkromatográfián tisztítjuk, majd ezután fumarátsóvá alakítjuk. A kapott terméket végül etanol és etil-acetát elegyéből átkristályosítjuk. Így 0,31 g mennyiségben a 183–186°C olvadáspontú 3-(acetil-amino)-2-metil-8-(n-pentoxi)-imidazo(1,2-a)piridin-hemifumarátsót kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z: 275 (M^+).

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{21}N_3O_2 \times \frac{1}{2}C_4H_4O_4$ képlet alapján: számított: C% = 61,25 H% = 6,95 N% = 12,60; talált: C% = 60,98 H% = 6,96 N% = 12,46.

63. Példa (44. reakcióvázlat)

10 ml dietil-éterben feloldunk 1 g 3-amino-2-metil-8-(n-pentoxi)-imidazo(1,2-a)piridint, majd a kapott oldathoz 0,43 g trietil-amint adunk. Ezt követően az így kapott elegyhez 5°C-on vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten 0,4 ml etil-szulfonil-kloridot adagolunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd etil-acetátot adagolunk hozzá. Vizes mosást követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a kapott maradékot telített etanosós savoldatban visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot etil-acetát és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítjuk. Így 0,13 g mennyiségben a 114–115°C olvadáspontú 3-(etil-szulfonil-amino)-2-metil-8-(n-pentoxi)-imidazo(1,2-a)piridint kapjuk.

Tömegspektrum (EI) m/z: 325 (M^+).

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{23}N_3O_3S$ képlet alapján:

számított: C% = 55,36 H% = 7,12 N% = 12,91 S% = 9,85;

talált: C% = 55,57 H% = 6,96 N% = 12,80 S% = 9,83.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű imidazo-piridin-származékok — a képletben

R^1 jelentése 4–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy 4–8 szénatomos ciklo-

20

alkilcsoporttal adott esetben helyettesített, 1–10 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, R^2 jelentése hidroxilcsoport, (1–4 szénatomot tartalmazó) alkoxi-karbonilcsoport, adott esetben hidroxil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy (1–4 szénatomot tartalmazó) alkoxi-karbonilcsoporttal helyettesített 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, adott esetben 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy adott esetben (2–4 szénatomot tartalmazó) acil-oxi-csoporttal helyettesített (2–4 szénatomot tartalmazó) acil-oxi-(1–4 szénatomot tartalmazó) alkil-csoport, és R^3 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport, (1–4 szénatomot tartalmazó) alkoxi-(1–4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport, hidroxil-(1–4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport, ciano-(1–4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport, mono- vagy di(1–4 szénatomot tartalmazó) alkil-amino-(1–4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport, aminocsoport, mono- vagy di(1–4 szénatomot tartalmazó) alkil-amino-csoport, nitrózócsoport, (1–4 szénatomot tartalmazó) alkoxi-karbonil-csoport, (2–4 szénatomot tartalmazó) acil-amino-csoport, (1–4 szénatomot tartalmazó) alkil-szulfonil-amino-csoport, (IX) általános képletű csoport — ebben a képletben

35 D jelentése iminocsoport vagy kénatom,

E jelentése nitrogénatom vagy metincsoport, és

R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkil-, (1–4 szénatomot tartalmazó) alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoportot jelent —,

(X) általános képletű csoport — ebben a képletben

45 X jelentése kénatom vagy $=N-R^7$ általános képletű csoport és az utóbbiban R^7 jelentése szulfamoil-, (2–4 szénatomot tartalmazó) acil-amino- vagy 2–5 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport —,

40 vagy (XI) általános képletű csoport — ebben a képletben

50 Y jelentése kénatom és R^8 jelentése ciano-(1–4 szénatomot tartalmazó) alkil- vagy 2–5 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport —,

valamint gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

60 a) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ia) általános képletű vegyületek — a képletben R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott és R^3 a jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, ciano-(1–4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport vagy (1–4 szénato-

65

mot tartalmazó)alkoxi-karbonil-csoport — előállítására valamely (II) általános képletű, amino-szubsztituált piridil-étert — a képletben R^1 jelentése a tárgyi körben megadott — valamely (III) általános képletű vegyülettel — a képletben R^2a jelentése halogénatom, (1—4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-karbonil-csoport, adott esetben (1—4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy adott esetben 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport, és X jelentése halogénatom vagy szerves szulfonsav maradéka, míg R^3a jelentése az (Ia) általános képletnél megadott — reagáltatunk, vagy

b) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ih) általános képletű vegyületek — a képletben R^1 jelentése a tárgyi körben megadott és R^2f jelentése 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport — előállítására valamely (II) általános képletű, amino-szubsztituált piridil-étert — a képletben R^1 jelentése a tárgyi körben megadott — valamely (VII) általános képletű aldehiddel — a képletben R^2f jelentése a korábban megadott — és valamely (VIII) általános képletű alkálifém-cianidral — a képletben M jelentése alkálifém — reagáltatunk.

és kívánt esetben

i) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ib) vagy (I'b) általános képletű vegyületek — a képletben R^1 jelentése a tárgyi körben megadott, R^2b 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent és R^3b jelentése hidroxil-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil-, ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy aminocsoport — előállítására valamely (IV) vagy (IV') általános képletű vegyületet — a képletben R^1 és R^2b jelentése a korábban megadott, míg R^4b jelentése hidroxil-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil-, ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy aminocsoporttal redukálható csoport — redukálunk, vagy

ii) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Id) általános képletű vegyületek — a képletben R^1 jelentése a tárgyi körben megadott, R^2c jelentése 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy adott esetben 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport és R^3d jelentése halogén-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport — előállítására valamely (Ic) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 és R^2c jelentése a korábban megadott, míg R^3c jelentése hidroxil-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport — halogénezőszerezettel reagáltatjuk, vagy

iii) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ie) általános képletű vegyületek — a képletben R^1 jelentése a tárgyi körben megadott, R^2e jelentése adott esetben 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport

vagy 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporttal adott esetben szubsztituált 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R^3e jelentése ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport — előállítására valamely (V) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 és R^2e jelentése a korábban megadott, míg R^5 jelentése ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoporttal alakítható csoport — cianocsoport bevitelére alkalmas szerrel vagy dehidratálószerrel reagáltatunk, vagy

iv) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ig) általános képletű vegyületek — a képletben R^1 jelentése a tárgyi körben megadott, míg R^2g jelentése 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy adott esetben 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport — előállítására, valamely (If) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 és R^2g jelentése a korábban megadott — valamely (VI) általános képletű nitrozálószerezettel — a képletben R^9 jelentése alkálifém- vagy hidrogénatom vagy 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport — reagáltatunk, és

kivánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítjuk.

30 (Elsőbbsége: 1987.10.05.)

2. Eljárás az (I) általános képletű imidazo-piridin-származékok — a képletben R^1 jelentése 4—6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy 4—8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoporttal adott esetben helyettesített, 1—10 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

R^2 jelentése 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy adott esetben 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport, és

R^3 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, halogén-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport, (1—4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport, hidroxil-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport, ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport, mono- vagy di(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil-amino-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport, aminocsoport, mono- vagy di(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil-aminocsoport, nitrozócsoport vagy (1—4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-karbonil-csoport —,

valamint gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ia) általános képletű vegyületek — a képletben R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott és R^3a jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport vagy (1—4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-karbonil-csoport —

előállítására valamely (II) általános képletű, amino-szubsztituált piridil-étert — a képletben R^1 jelentése a tárgyi körben megadott — valamely (III) általános képletű vegyülettel — a képletben R^2 jelentése halogénatom, (1—4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-karbonil-csoport, adott esetben (1—4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-karbonilcsoporttal helyettesített 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy adott esetben 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthal helyettesített fenilcsoport, és X jelentése halogénatom vagy szerves szulfonsav maradéka, míg R^3 jelentése az (Ia) általános képletnél megadott — reagáltatunk, és kívánt esetben

i) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ib) vagy (I'b) általános képletű vegyületek — a képletekben R^1 jelentése a tárgyi körben megadott, R^2 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent és R^3 jelentése hidroxil-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil-, ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy aminocsoport előállítására valamely (IV) vagy (IV') általános képletű vegyületet — a képletekben R^1 és R^2 jelentése a korábban megadott, míg R^4 jelentése hidroxil-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil-, ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy aminocsoporttá redukálható csoport — redukálunk, vagy

ii) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Id) általános képletű vegyületek — a képletben R^1 jelentése a tárgyi körben megadott, R^2 jelentése 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy adott esetben 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthal helyettesített fenilcsoport és R^3 jelentése halogén-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport — előállítására valamely (Ic) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 és R^2 jelentése a korábban megadott, míg R^3 jelentése hidroxil-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport — halogénező szerrel reagáltatunk, vagy

iii) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ie) általános képletű vegyületek — a képletben R^1 jelentése a tárgyi körben megadott, R^2 jelentése adott esetben 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxi-

csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthal adott esetben szubsztituált 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R^3 jelentése ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport — előállítására valamely (V) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 és R^2 jelentése a korábban megadott, míg R^5 jelentése ciano-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoporttá alakítható csoport — cianogénező szerrel reagáltatunk, vagy

iv) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ig) általános képletű vegyületek — a képletben R^1 jelentése a tárgyi körben megadott, míg R^2 jelentése 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy adott esetben 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthal helyettesített fenilcsoport — előállítására valamely (If) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 és R^2 jelentése a korábban megadott — valamely (VI) általános képletű nitrozálószerrel — a képletben R^9 jelentése alkálifém- vagy hidrogénatom vagy 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport — reagáltatunk, és

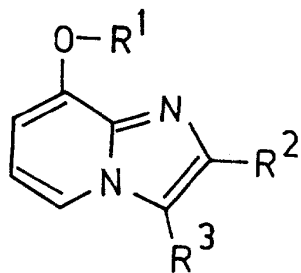
kívánt esetben az előállított (I) általános képletű vegyületet gyógyászatiilag elfogadható sóvá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1986.10.07.)

30 3. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott — vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1987.10.05.)

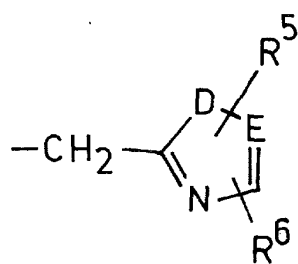
40 4. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben a helyettesítők jelentése a 2. igénypontban megadott — vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1986.10.07.)

27 lap rajz képletekkel

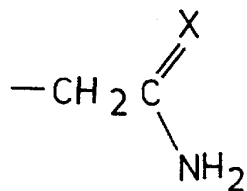
Int.Cl. C 07 D 471/04; A 61 K 31/395



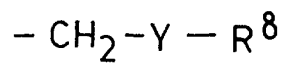
(I)



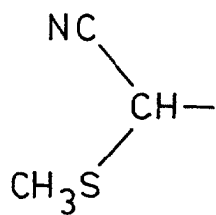
(IX)



(X)



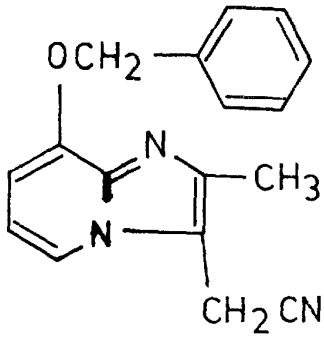
(XI)



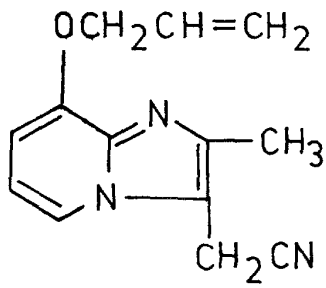
(XII)

197572

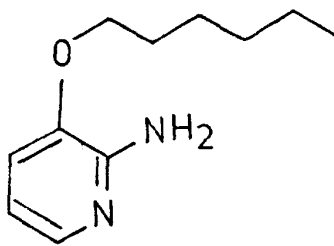
Int.Cl. C 07 D 471/04; A 61 K 31/395



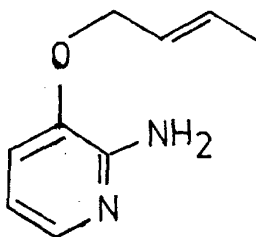
(XIII)



(XIV)



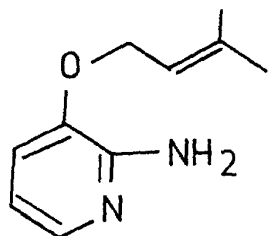
(XV)



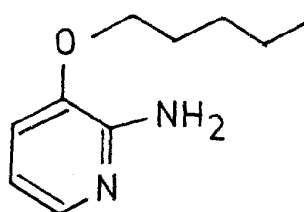
(XVI)

197572

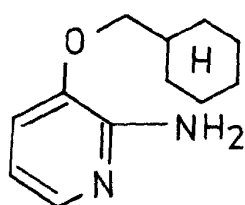
Int.Cl₄ C 07 D 471/04; A 61 K 31/395



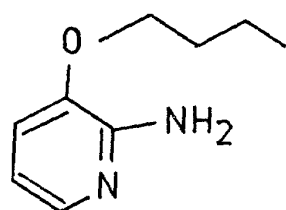
(XVII)



(XVIII)

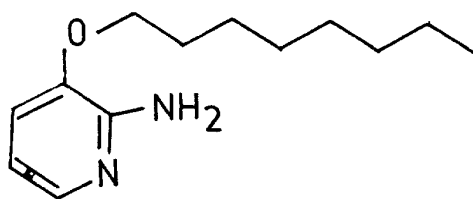


(XIX)

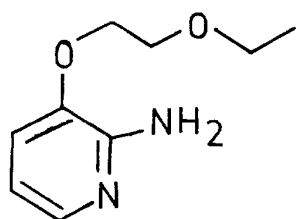


(XX)

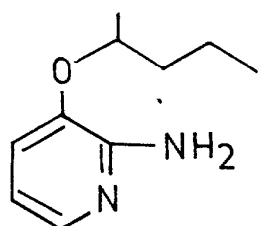
Int.Cl., C 07 D 471/04; A 61 K 31/395



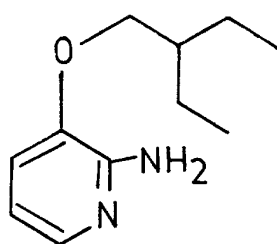
(XXI)



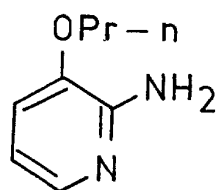
(XXII)



(XXIII)

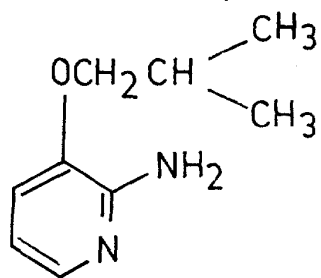


(XXIV)

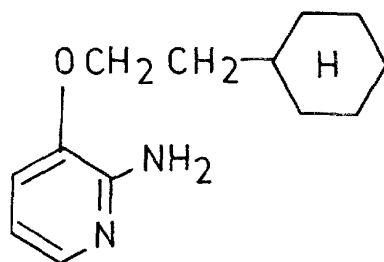


(XXV)

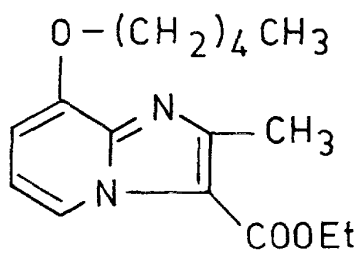
Int.Cl. C 07 D 471/04; A 61 K 31/395



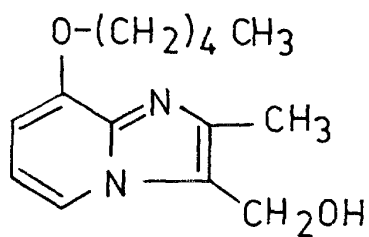
(XXVI)



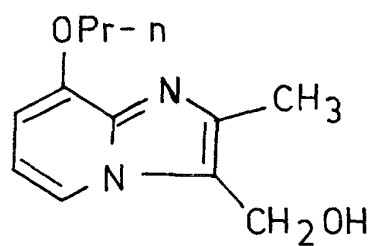
(XXVII)



(XXVIII)

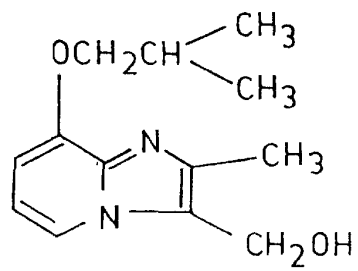


(XXIX)

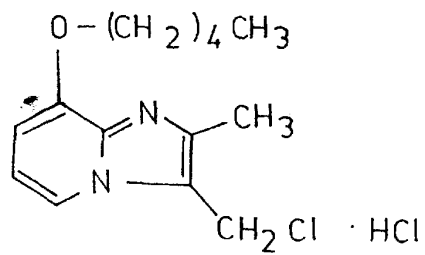


(XXX)

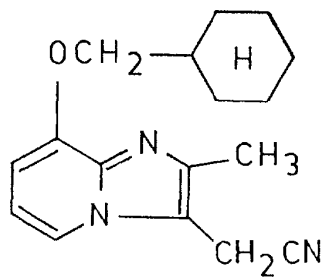
Int.Cl. C 07 D 471/04; A 61 K 31/395



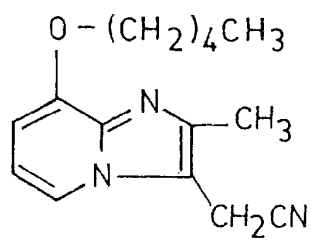
(XXXI)



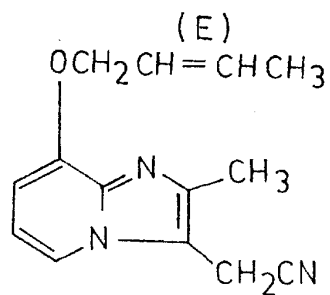
(XXXII)



(XXXIII)



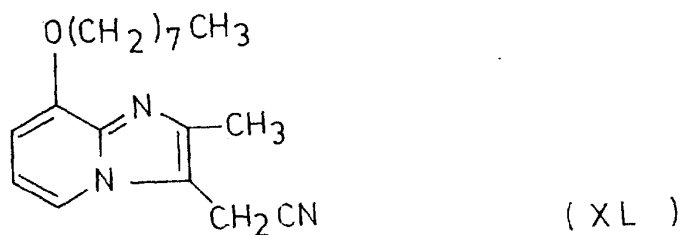
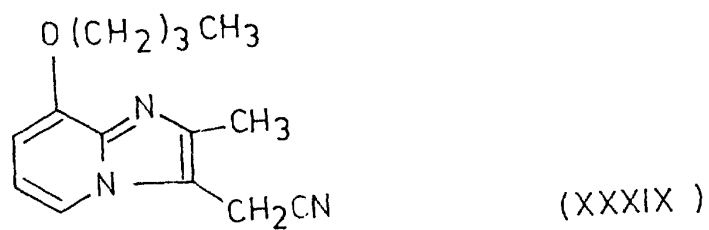
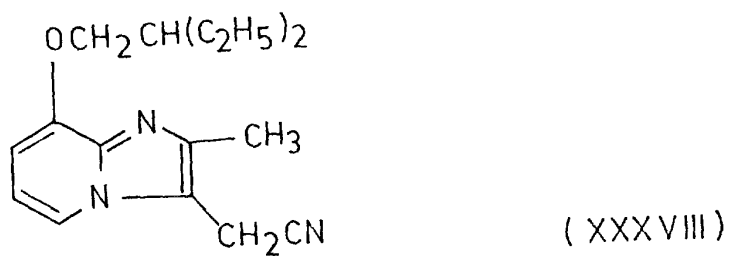
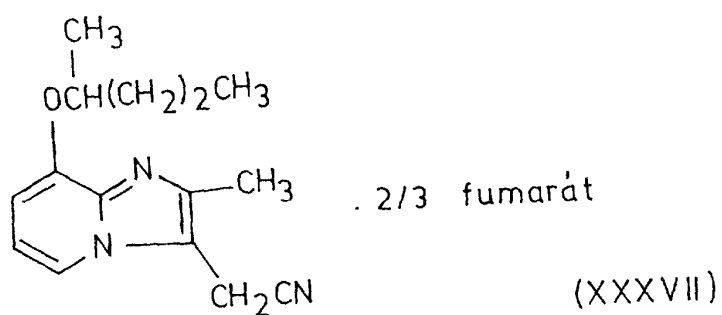
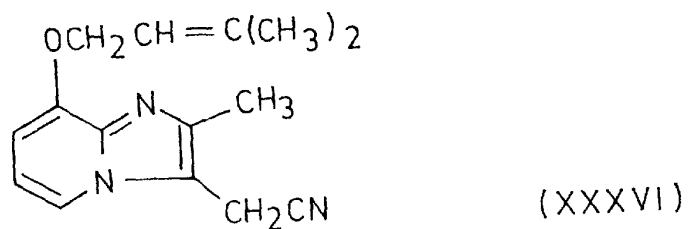
(XXXIV)

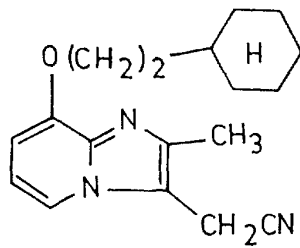


(XXXV)

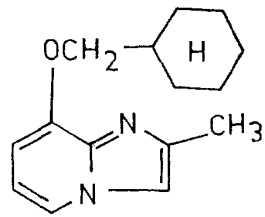
197572

Int.Cl. C 07 D 471/04; A 61 K 31/395

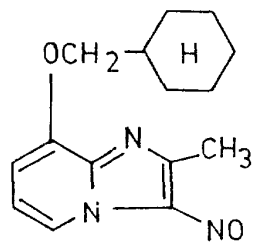


Int.Cl₄ C 07 D 471/04; A 61 K 31/395

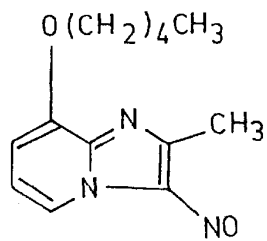
(XL I)



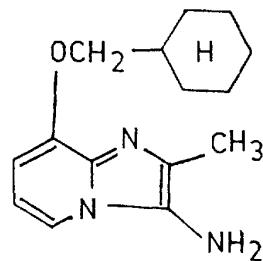
(XL II)



(XL III)



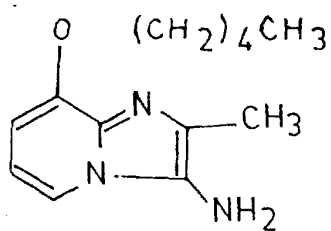
(XL IV)



fumarát

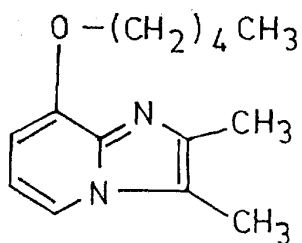
(XL V)

Int.Cl. C 07 D 471/04; A 61 K 31/395

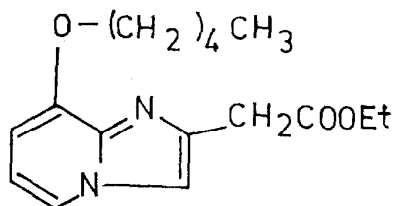


· fumarát

(XLVI)

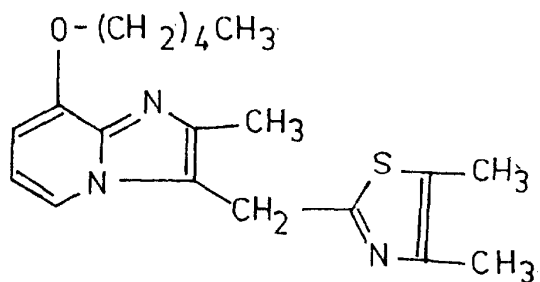


(XLVII)



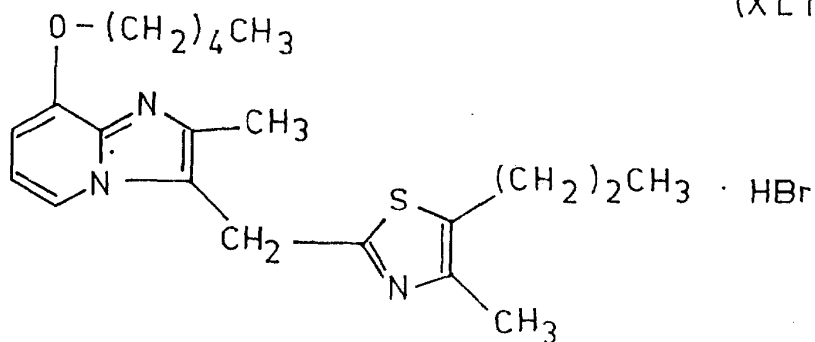
1/2 fumarát

(XLVIII)



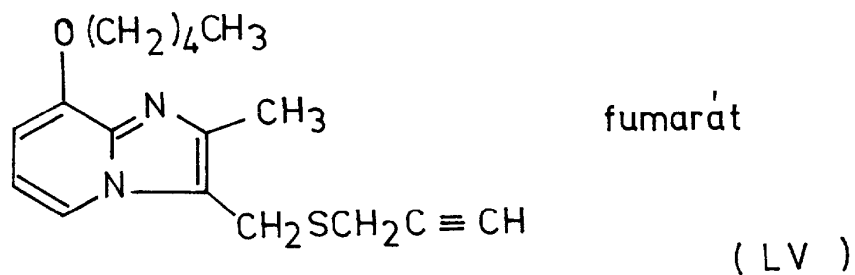
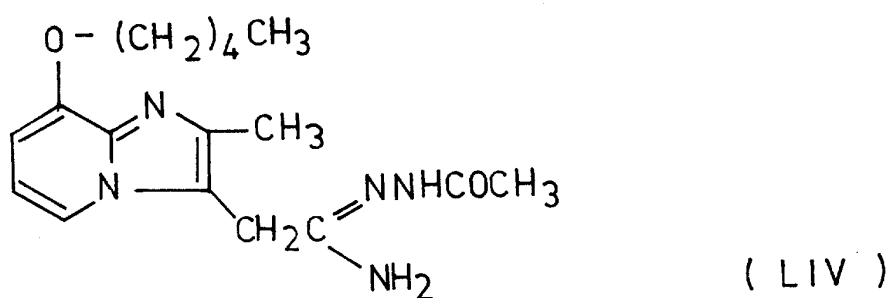
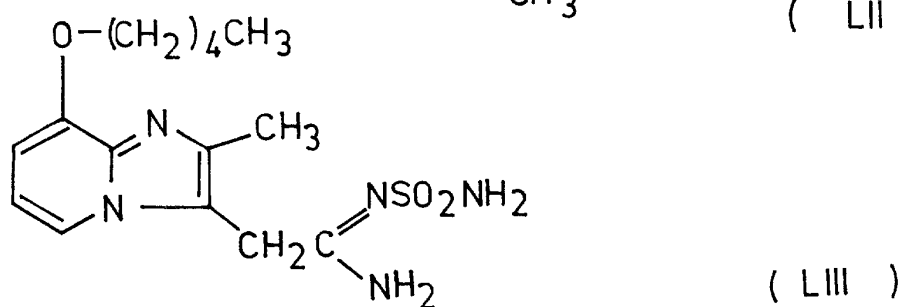
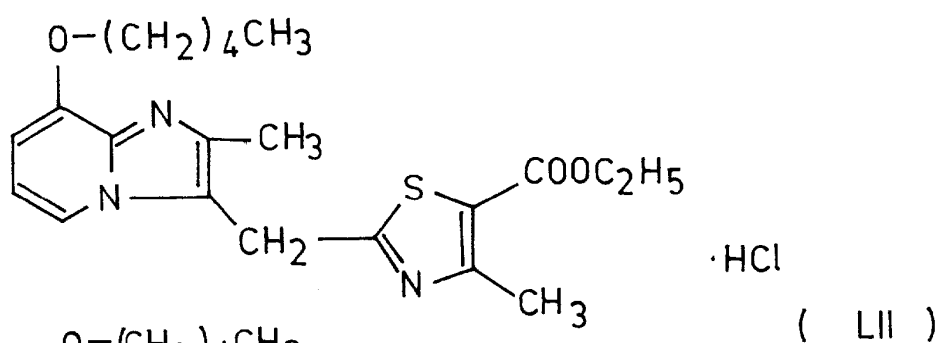
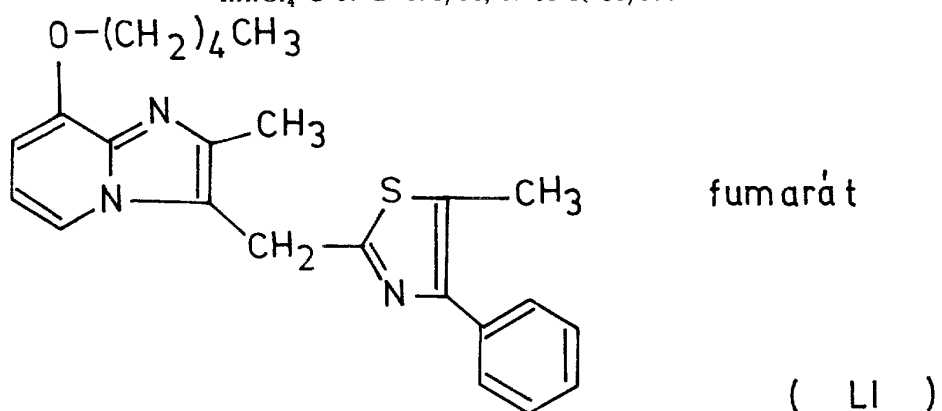
HBr

(XLIX)



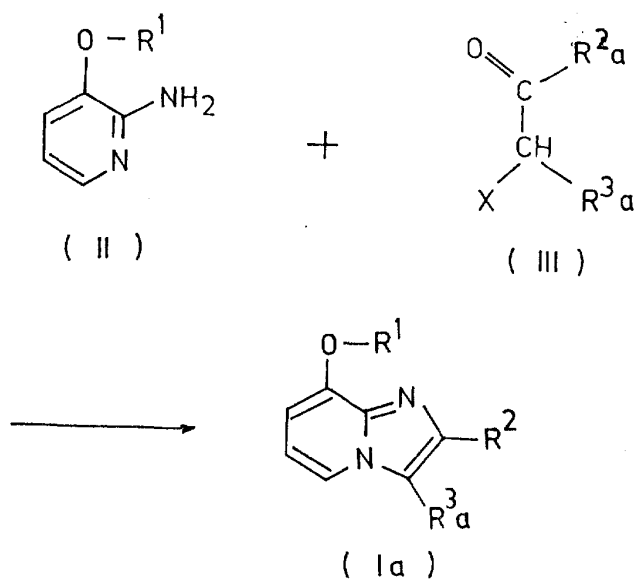
(L)

Int.Cl. C 07 D 471/04; A 61 K 31/395

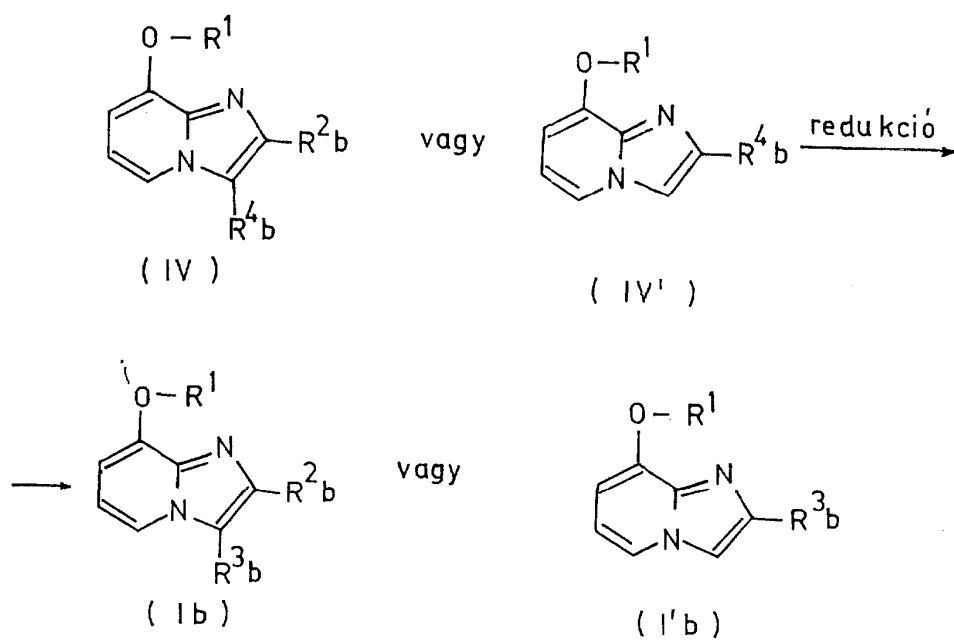


Int.Cl., C 07 D 471/04; A 61 K 31/395

1) reakcióvázlat

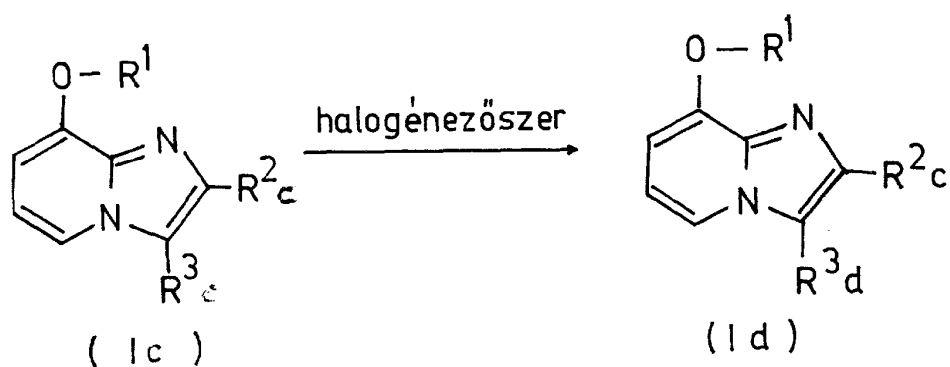


2) reakcióvázlat

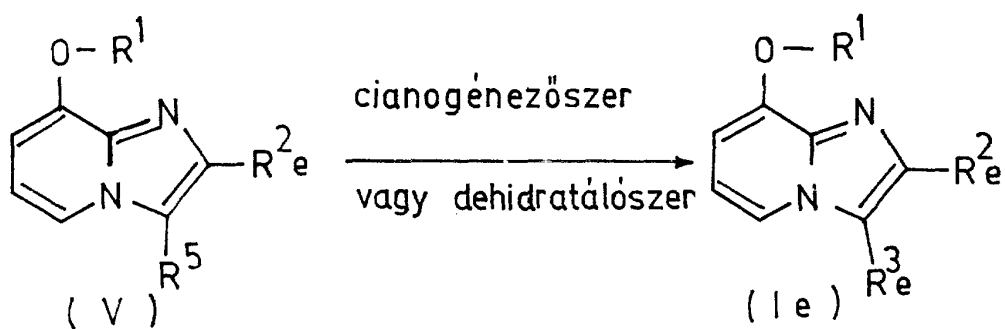


Int.Cl., C 07 D 471/04; A 61 K 31/395

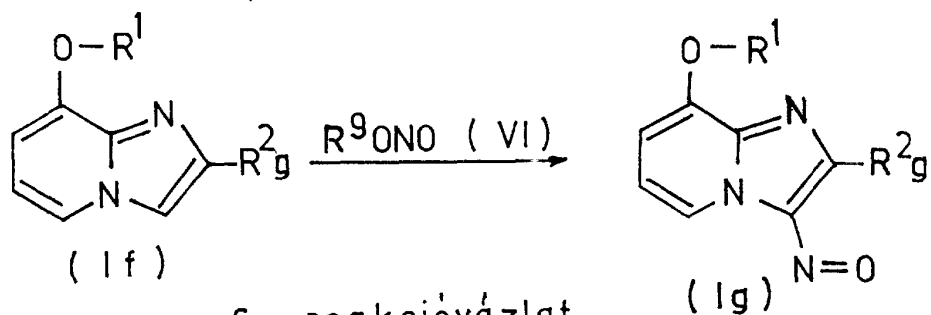
3) reakcióvázlat



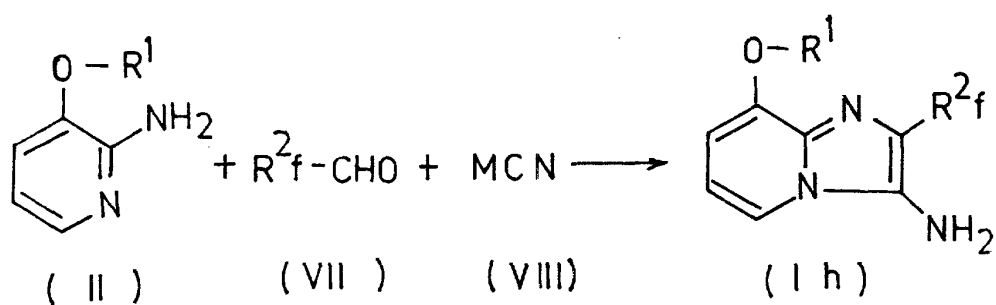
4) reakcióvázlat



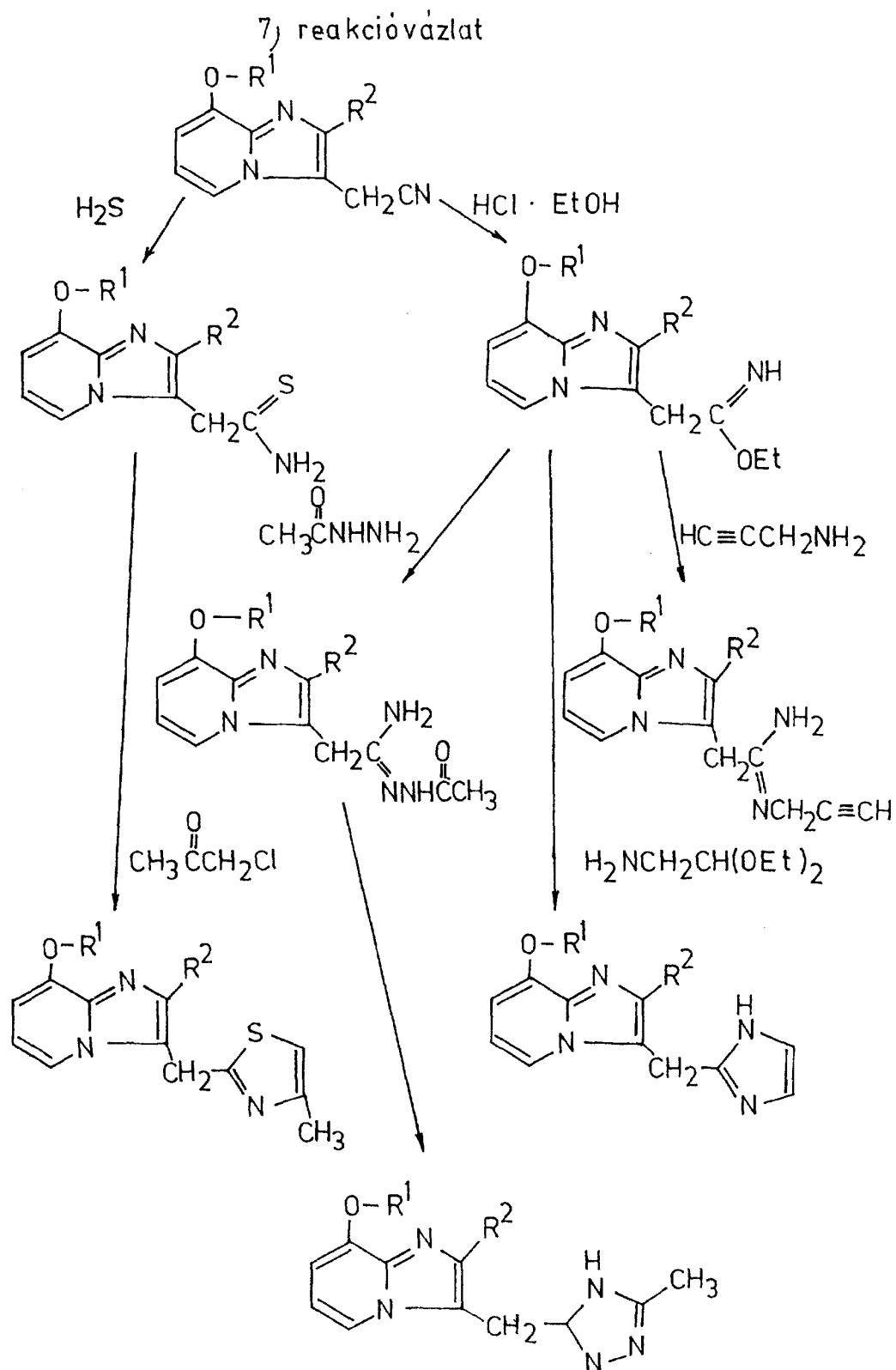
5) reakcióvázlat



6) reakcióvázlat

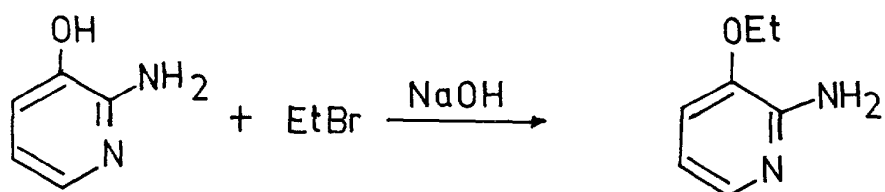


7) reakcióvázlat

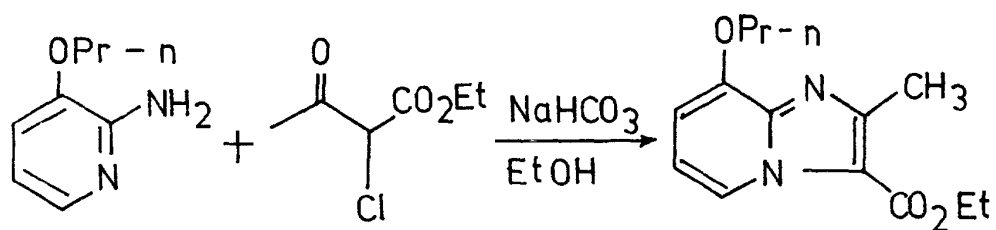


Int.Cl. C 07 D 471/04; A 61 K 31/395

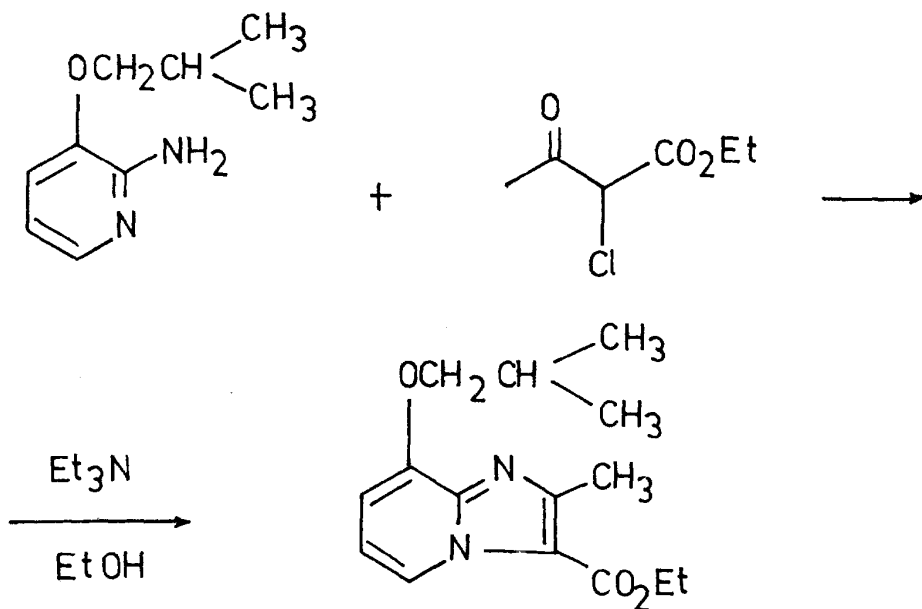
8) reakcióvázlat



9) reakcióvázlat

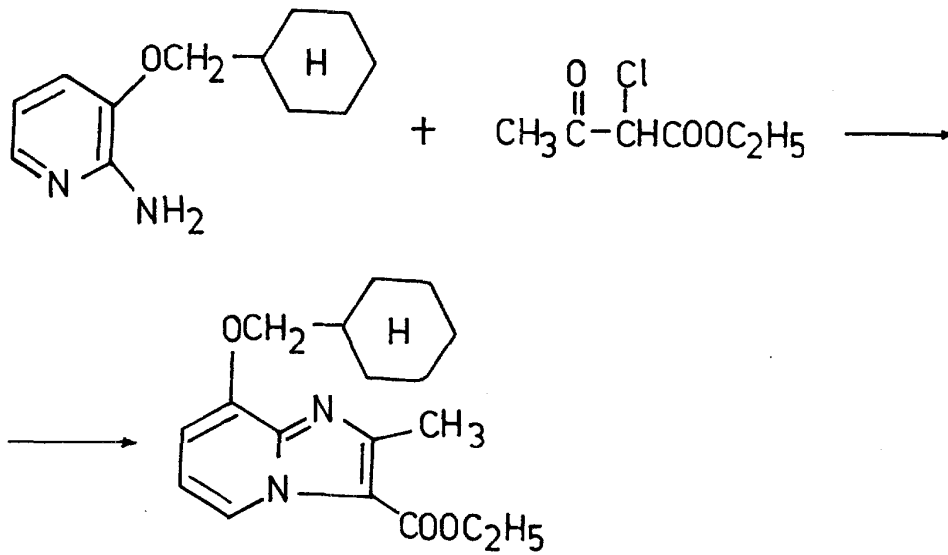


10) reakcióvázlat

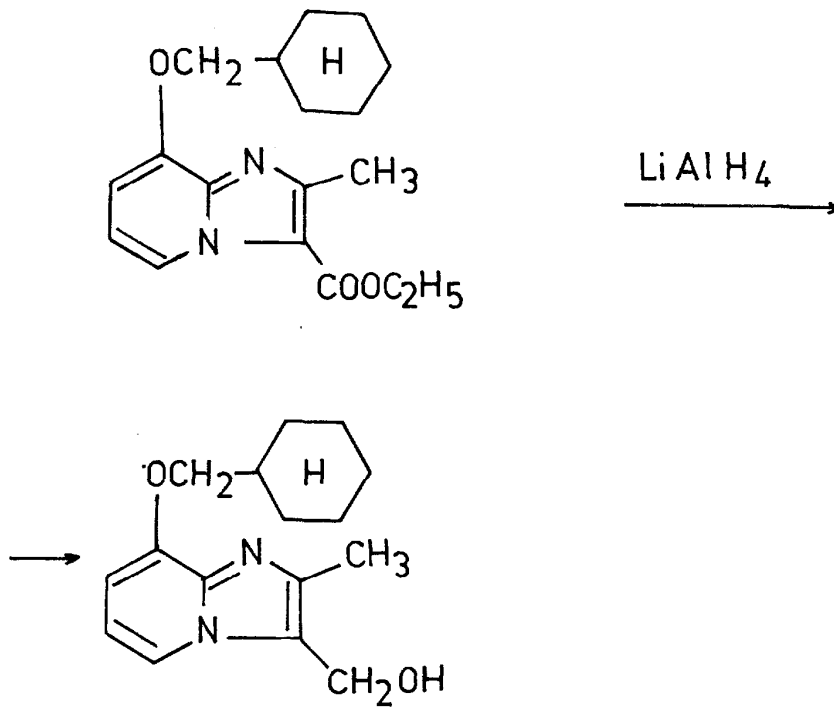


Int.Cl., C 07 D 471/04; A 61 K 31/395

11) reakcióvázlat

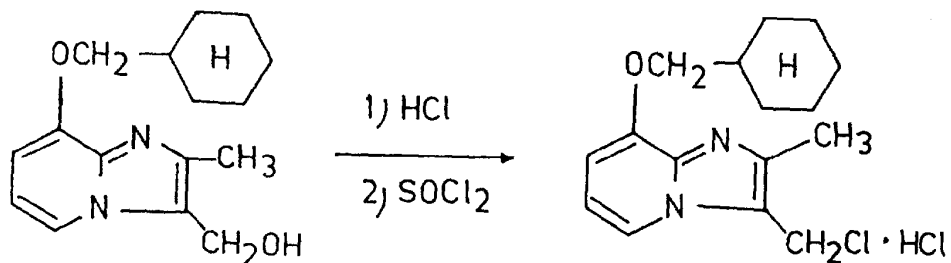


12) reakcióvázlat

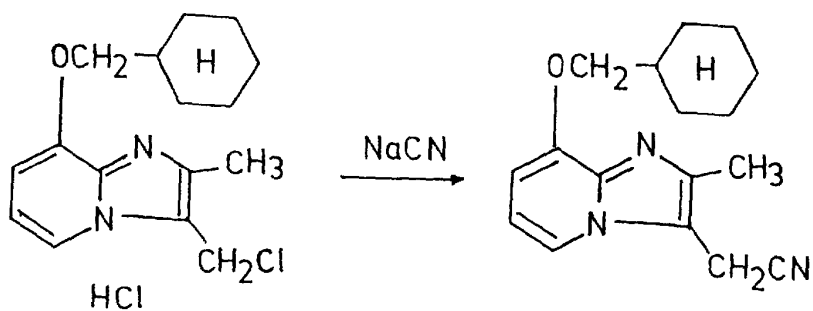


Int.Cl., C 07 D 471/04; A 61 K 31/395

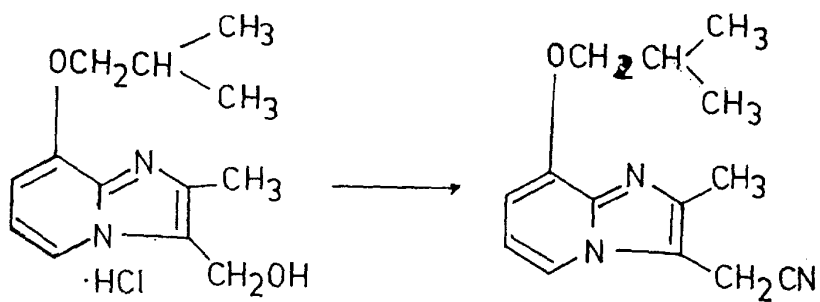
13) reakcióvázlat



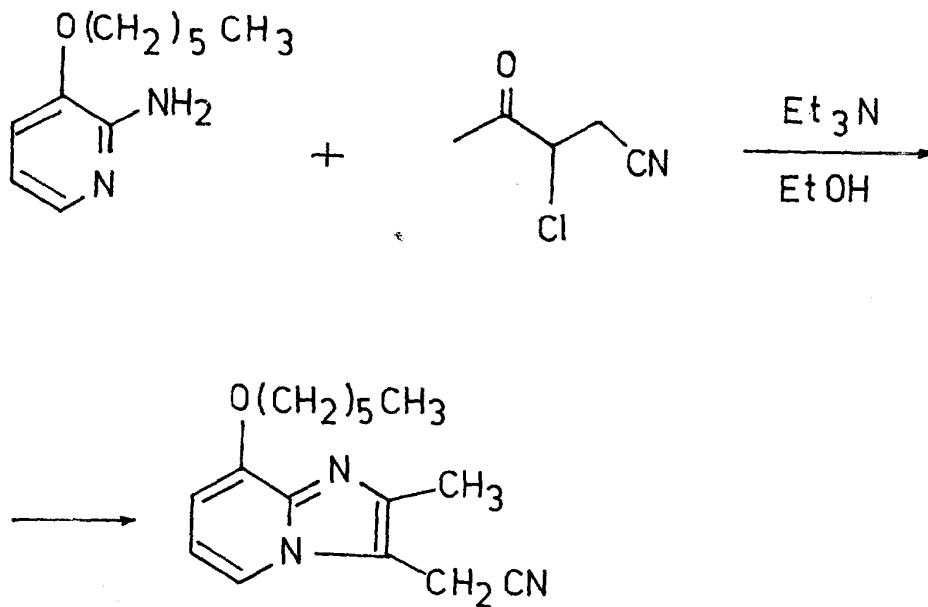
14) reakcióvázlat



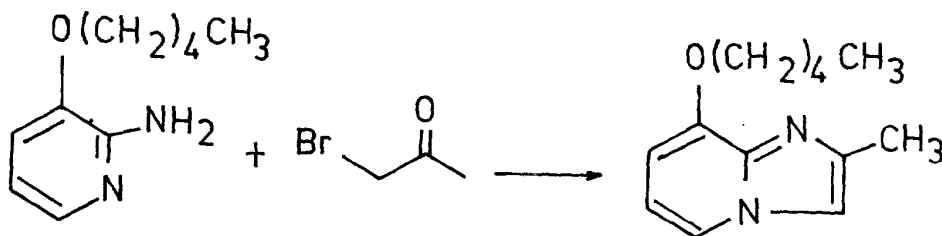
15) reakcióvázlat



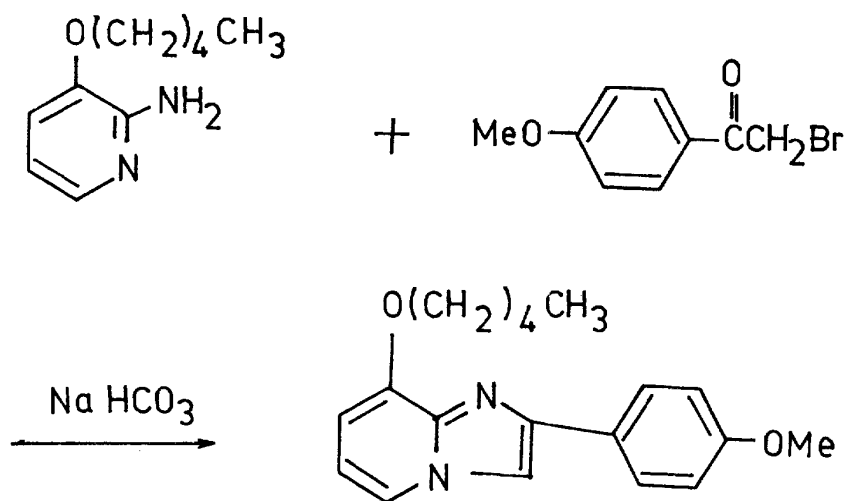
16) reakcióvázlat



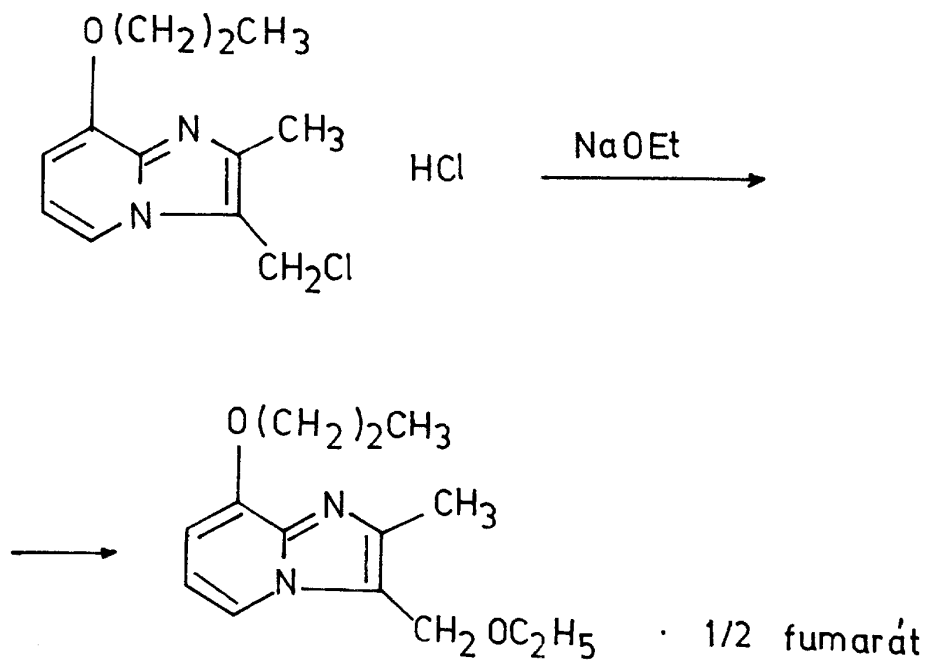
17) reakcióvázlat



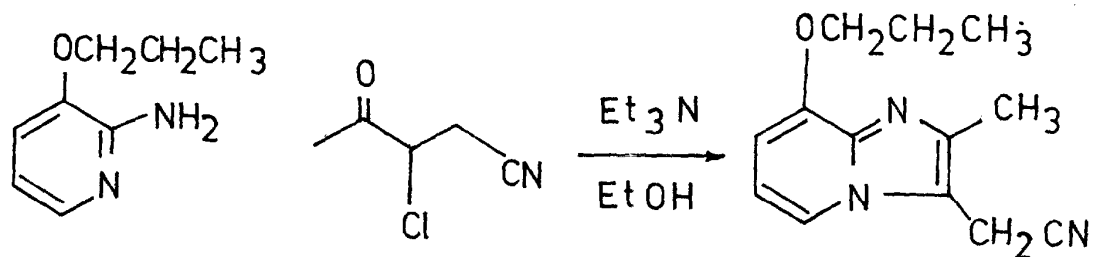
18) reakcióvázlat



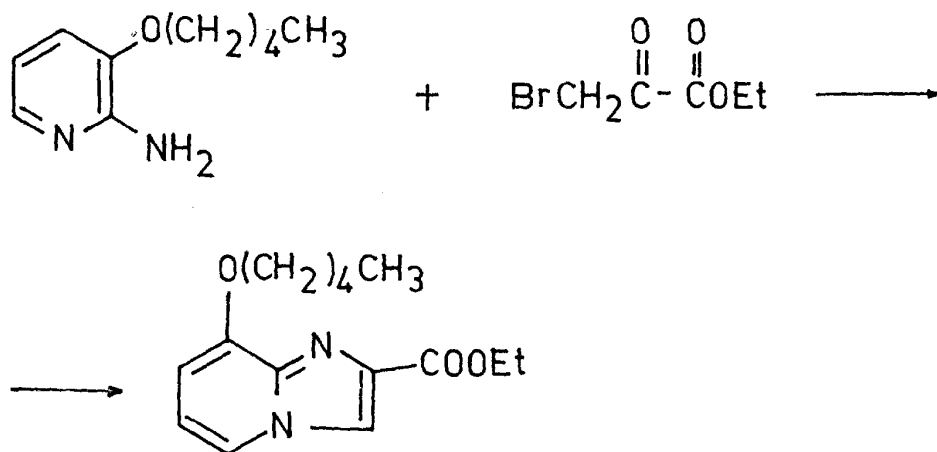
19) reakcióvázlat



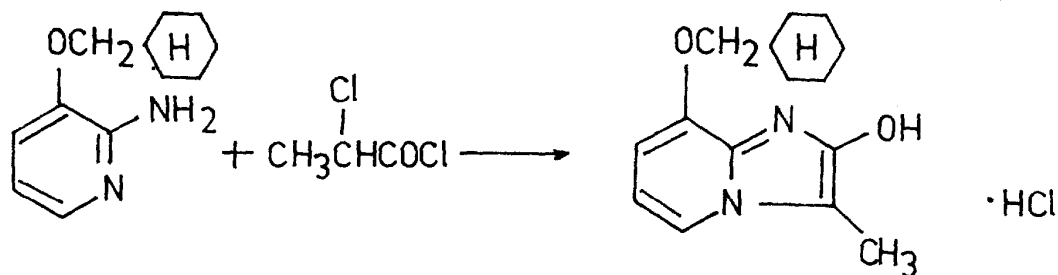
20) reakcióvázlat



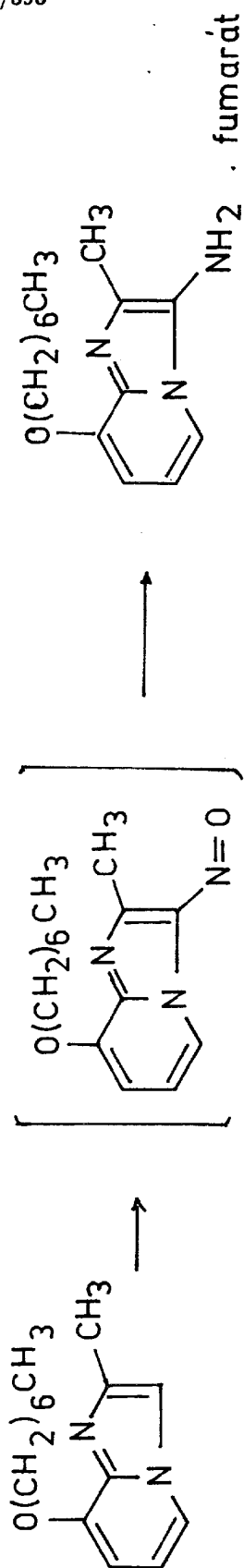
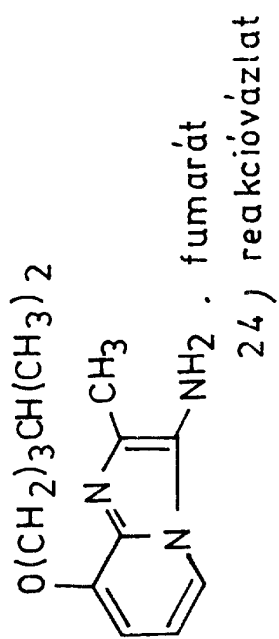
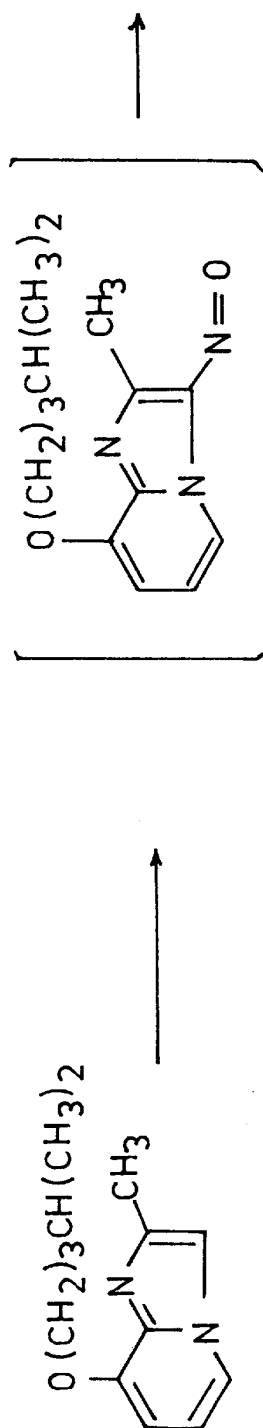
21) reakcióvázlat



22) reakcióvázlat

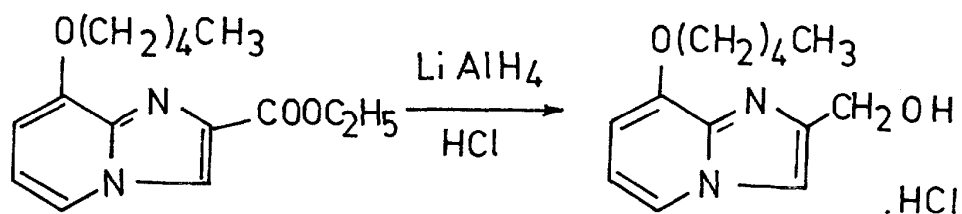


23.) reakcióváizlat

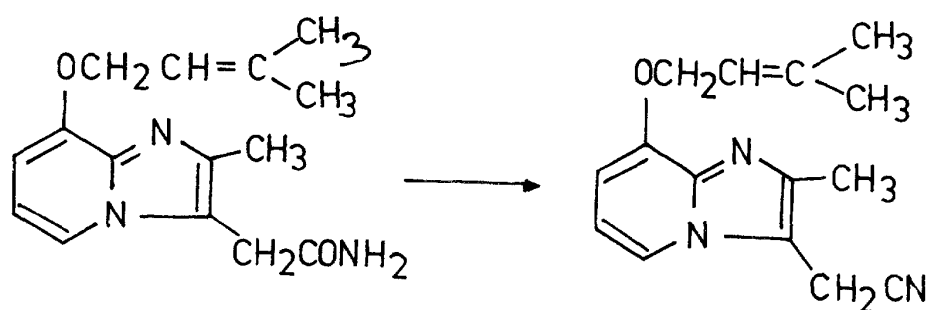


Int.Cl., C 07 D 471/04; A 61 K 31/395

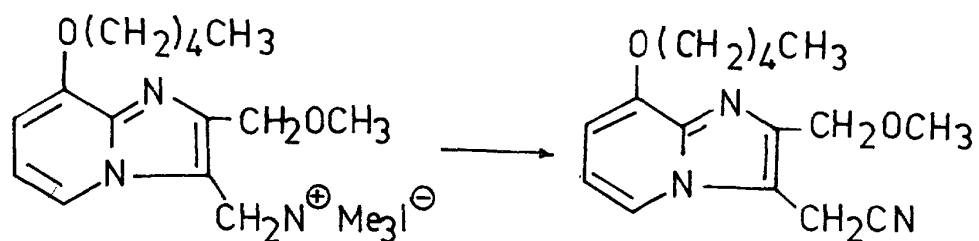
25) reakcióvázlat



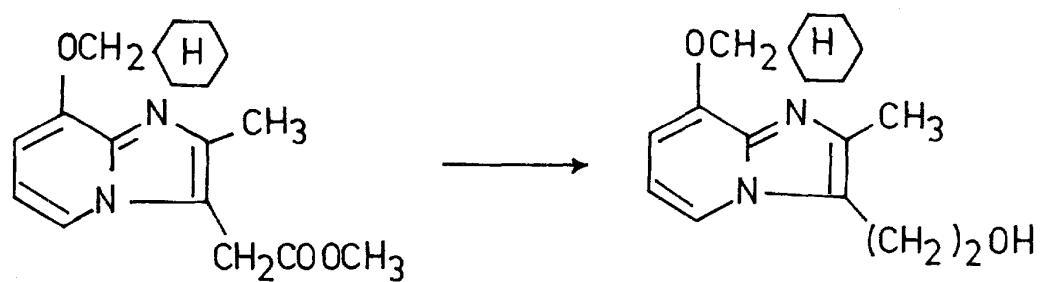
26) reakcióvázlat



27) reakcióvázlat

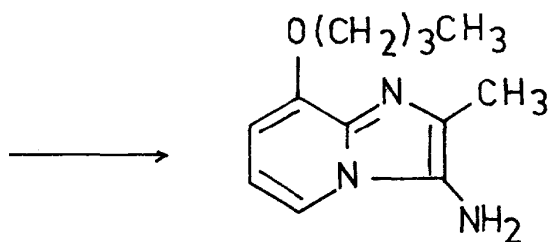
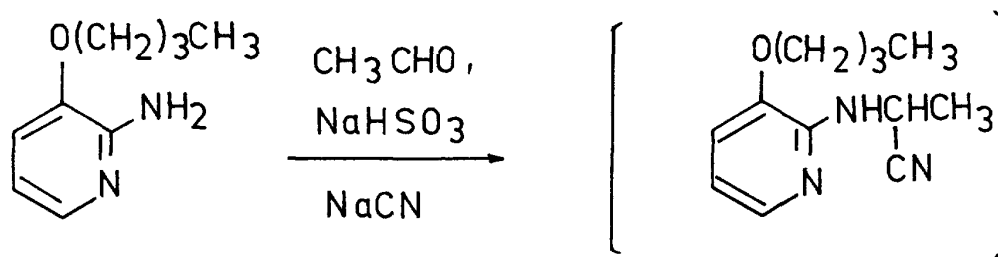


28) reakcióvázlat

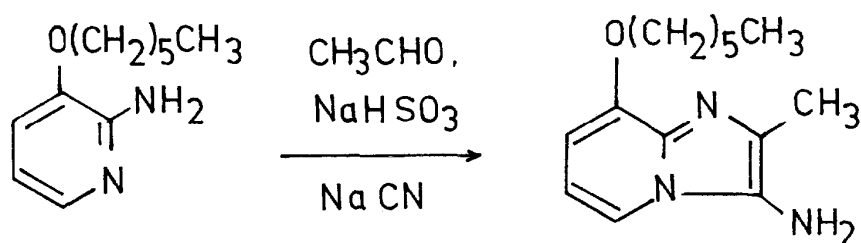


Int.Cl. C 07 D 471/04; A 61 K 31/395

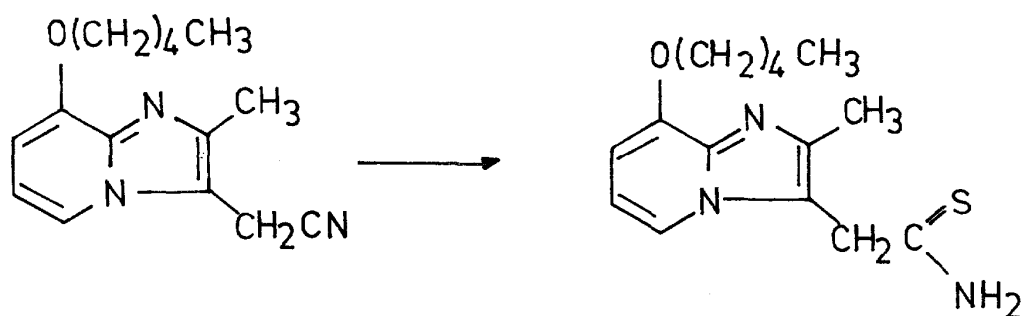
29) reakcióvázlat



30) reakcióvázlat

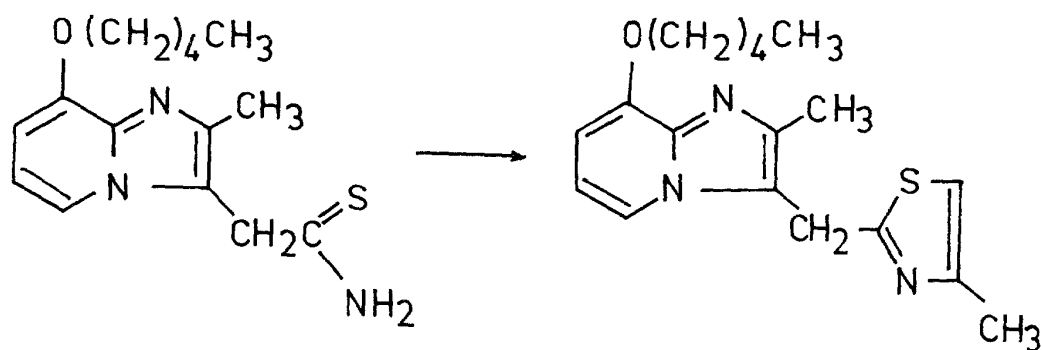


31) reakcióvázlat

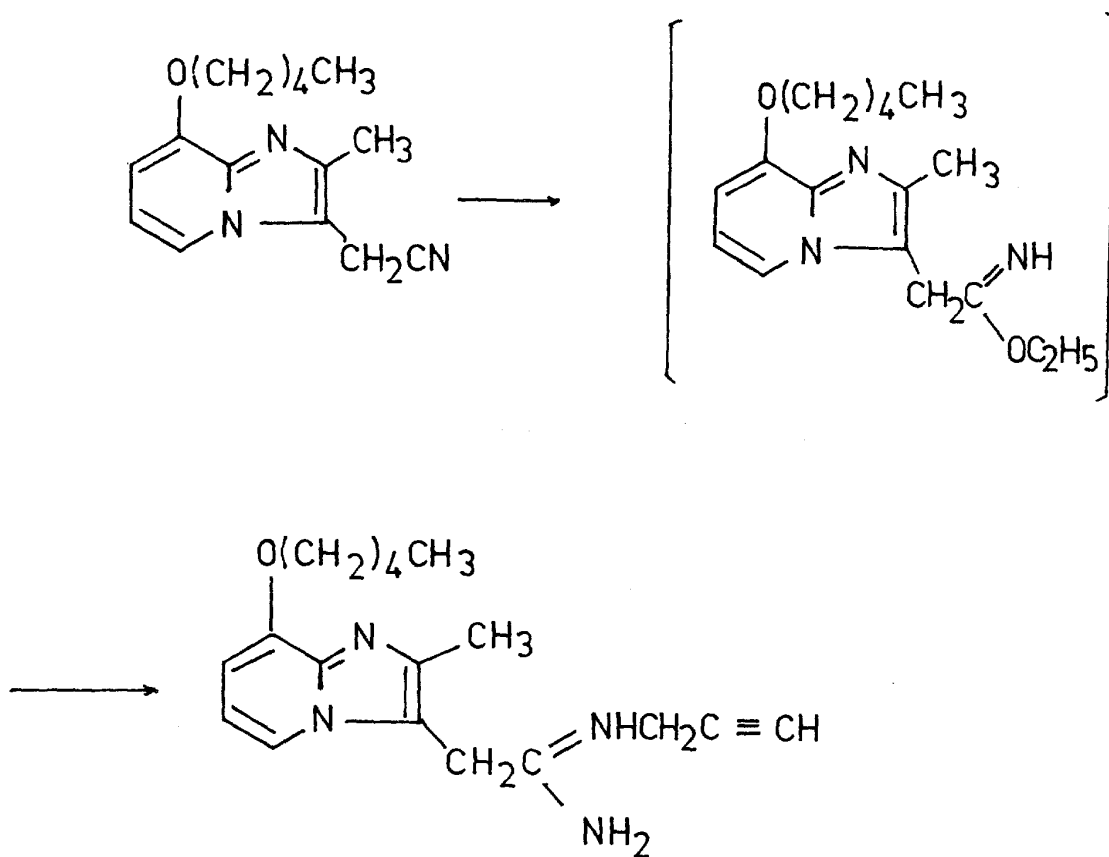


Int.Cl. C 07 D 471/04; A 61 K 31/395

32) reakcióvázlat

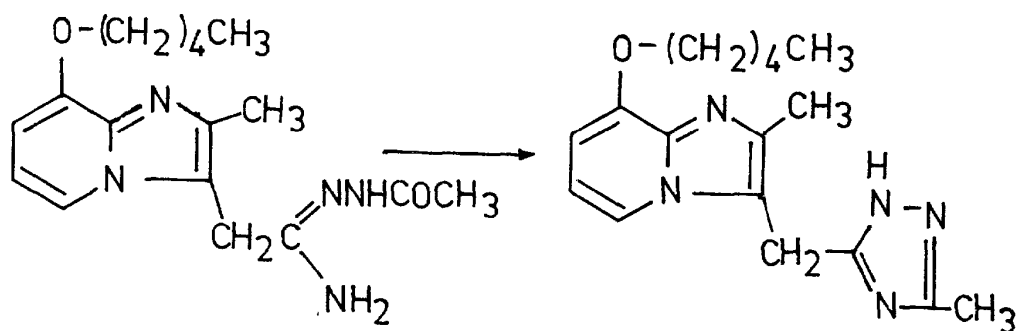


33) reakcióvázlat

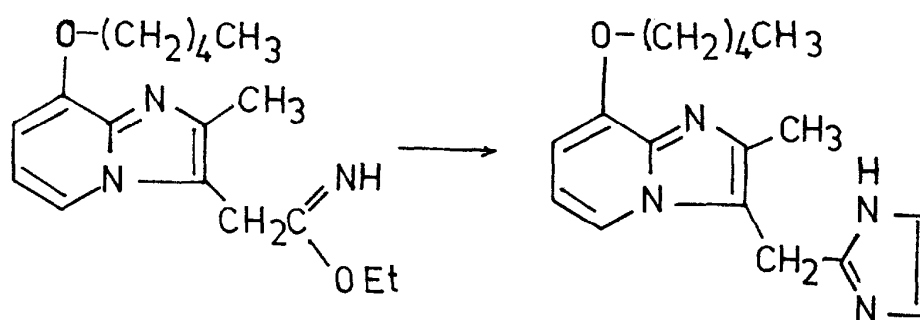


3/2 fumarát

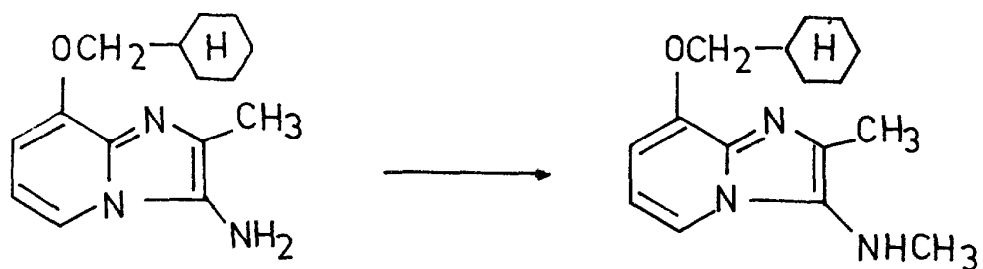
34, reakcióvázlat



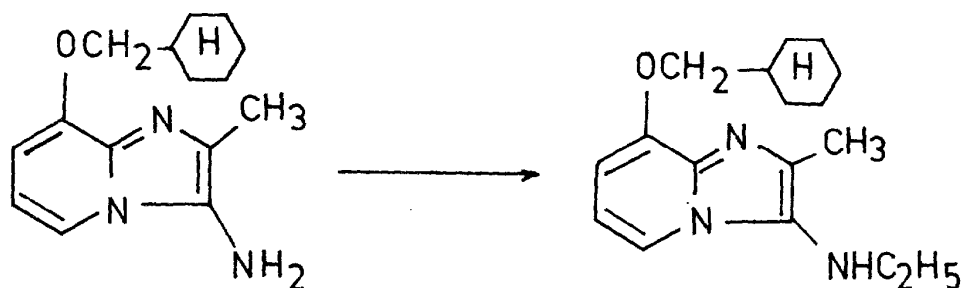
35, reakcióvázlat



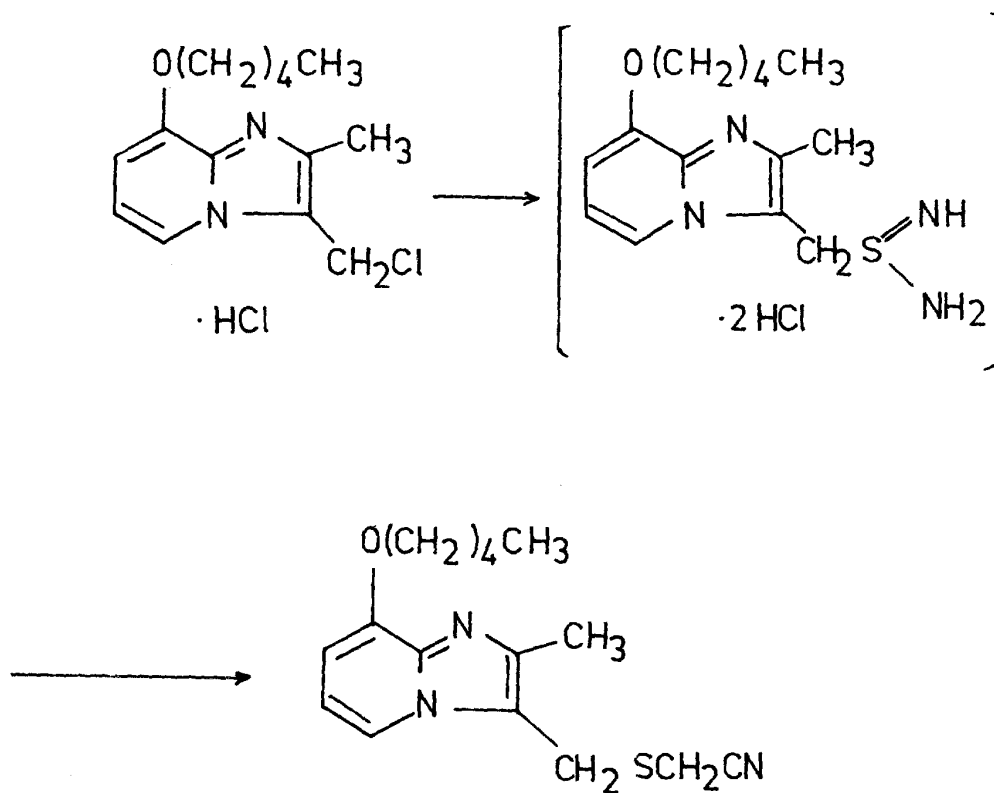
36, reakcióvázlat



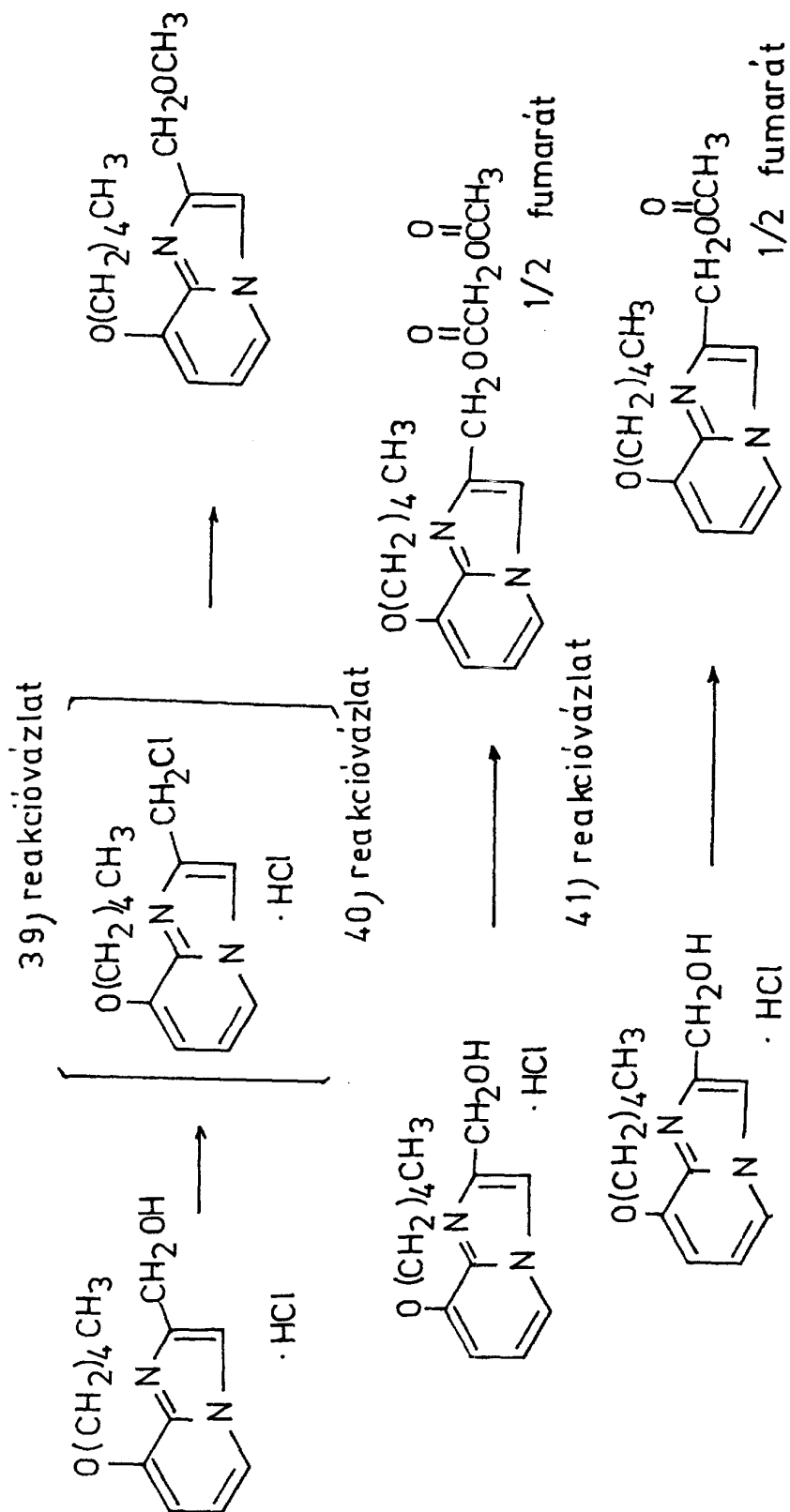
37) reakcióvázlat



38) reakcióvázlat

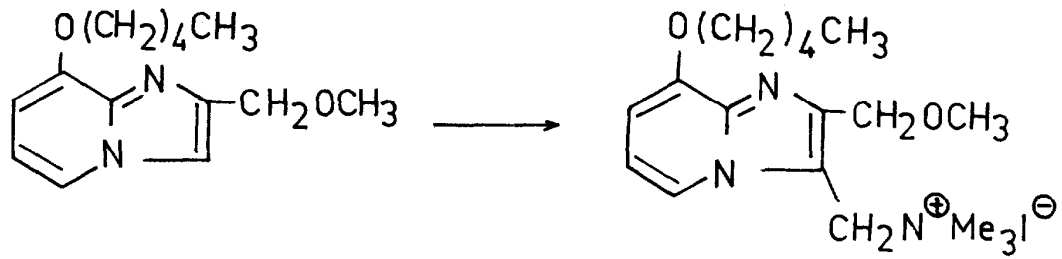


Int.Cl., C 07 D 471/04; A 61 K 31/395

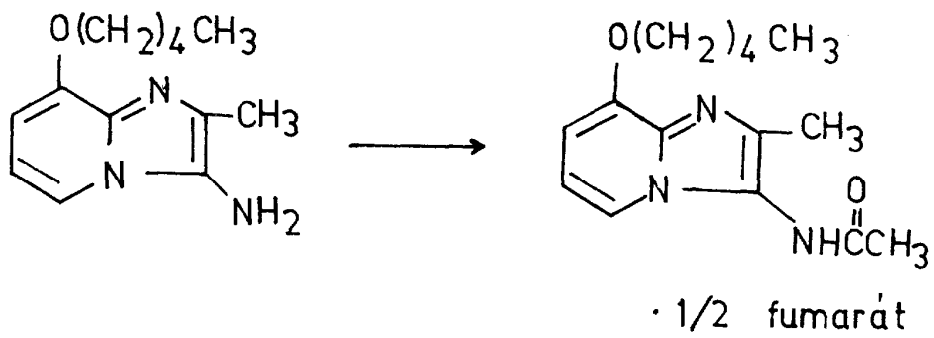


Int.Cl., C 07 D 471/04; A 61 K 31/395

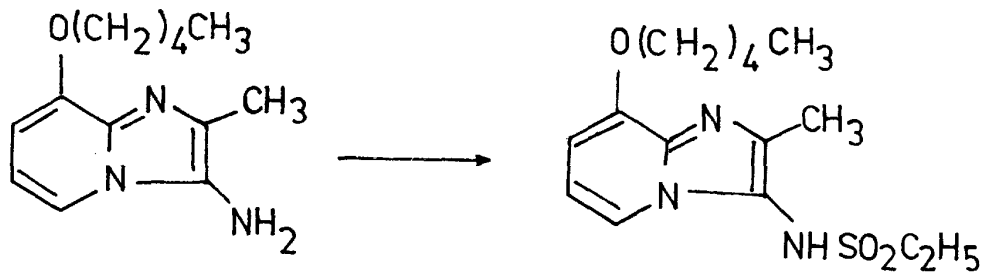
42) reakcióvázlat



43) reakcióvázlat



44) reakcióvázlat



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 7390. Nyomdaipari vállalat, Ungvár