



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **74808** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 325/00
C07D 221/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 6-МЕТИЛ-2-(4-МЕТИЛФЕНІЛ)ІМІДАЗОЛО[1,2-А]-ПІРИДИН-3-(N,N-ДИМЕТИЛАЦЕТАМІДУ) І ПРОМІЖНИХ СПОЛУК

1

- (21) 2002065188
(22) 22.11.2000
(24) 15.02.2006
(86) PCT/HU00/00120, 22.11.2000
(31) P 9904377
(32) 22.11.1999
(33) HU
(31) P 9904379
(32) 22.11.1999
(33) HU
(46) 15.02.2006, Бюл. №2, 2006р.
(72) Понгьо Ласло, HU, Реітер Йожеф, HU, Шімір Дьюла, HU, Тьомпе Петер, HU, Хоффманне Феке-те Валеріа, HU, Ріво Ендре, HU, Конц Ласло, HU, Верецкейне Донат Дьйордь, HU, Надь Кальман, HU
(73) ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР РТ., HU
(56) TRAPANI G ET AL: "Synthesis and Binding Affinity of 2-Phenylimidazo[1,2- α]pyridine Derivatives for both Central and Peripheral Benzodiazepine Receptors. A New Series of High-Affinity and Selective Ligands for the Peripheral Type" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, vol. 40, 1997, pages 3109-3118, XP002900938 ISSN: 0022-2623
WO 00 08021 A (QUIMICA SINTETICA) 17 February 2000 (2000-02-17) & EP 1 104 765 A 6 June 2001 (2001-06-06)
(57) 1. Спосіб одержання 6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-(N,N-диметилацетаміду) формули:



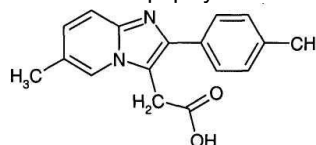
і його фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей, що включає взаємодію естеру загальної формули:

2



де R - нижчий алкіл або феніл-нижчий алкіл, з диметиламіном у полярному протонному або апротонному розчиннику і, при необхідності, перетворення одержаної таким чином сполуки Формули I у її фармацевтично прийнятну кислотну адитивну сіль.

2. Спосіб за п. 1, що включає використання як вихідного матеріалу сполуки загальної Формули II, де R - метил, етил, ізопропіл або бензил.
3. Спосіб за пп. 1 або 2, що включає проведення реакції при температурі 5-50°C.
4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, що включає проведення реакції в метанолі, етанолі, ізопропанолі або ацетонітрилі.
5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, що включає виділення сполуки загальної Формули I з реакційної суміші, додавання диметиламіну до маткового розчину і виділення одержаної таким чином сполуки загальної Формули I з маткового розчину.
6. Спосіб одержання естерів загальної Формули II, де R означає нижчий алкіл або феніл-нижчий алкіл, який відрізняється тим, що естерифікують похідну оцтової кислоти формули:



7. Спосіб за п. 6, який відрізняється тим, що сполуку Формули VIII естерифікують спиртом загальної формули:
ROH, XIV
де R має те ж значення, як визначено в п. 6.
8. Спосіб за п. 7, який відрізняється тим, що реакцію проводять в присутності кислотного каталізатора.

(13) **C2**

(11) **74808**

(19) **UA**

9. Спосіб за п. 8, який відрізняється тим, що як кислотний каталізатор використовують хлористий водень, концентровану сірчану кислоту або п-толуолсульфокислоту.

10. Спосіб за п. 6, який відрізняється тим, що кислоту Формули VIII перетворюють у сіль лужного металу і алкілюють зазначену сіль галогенідом загальної формули XV:

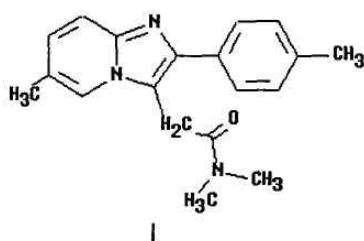
RX, XV

де R такий як зазначено в п. 6, а X означає галоген.

11. Спосіб за п. 10, який відрізняється тим, що одержують сіль лужного металу взаємодією з гідроксидом лужного металу у водному, водно-спиртовому або спиртовому розчині.

12. Спосіб за пп. 10 або 11, який відрізняється тим, що використовують сполуку загальної Формули XV, де X означає хлор або бром.

Винахід стосується нового покращеного способу одержання 6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазо[1,2-а]піридин-3-(N,N-диметилацетаміду) формули:

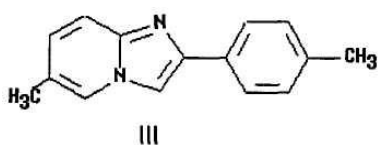


і його фармацевтично прийнятних кислотних адитивних солей, нових проміжних сполук, використовуваних у зазначеному способі, і способу одержання зазначених проміжних сполук.

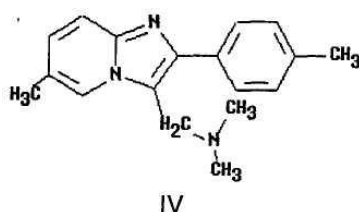
Сполука Формули I є чудовим седативним засобом, що продається під МНН (Міжнародною Непатентованою Назвою) Золпідем.

Відомі два способи одержання сполуки Формули I.

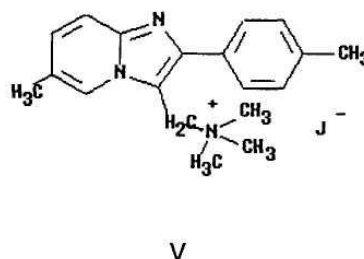
За способом, описаним в патенті EP 50563, відомо сполука 6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазо[1,2-а]піридин формули:



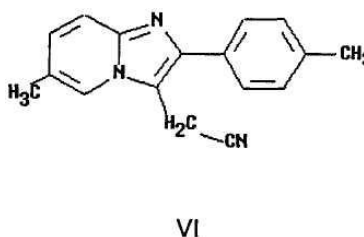
перетворюють за реакцією Манніха в 3-(N,N-диметиламінометил)-6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазо[1,2-а]піридин формули:



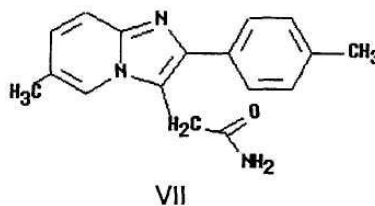
Останню сполуку за допомогою йодистого метилу переводять у четвертинну сіль, отриману таким чином триметиламонієву похідну формули:



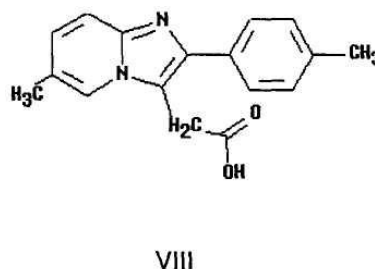
піддають реакції з ціанідом лужного металу, утворену при цьому ацетонітрильну похідну формули:



піддають кислотному гідролізу, після чого утворену ацетамідну похідну формули:

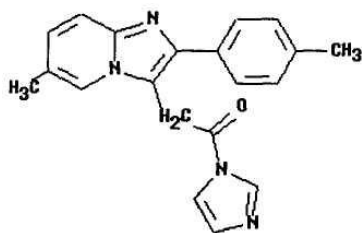


піддають лужному гідролізу. Отриману таким чином похідну оцтової кислоти формули:



шляхом амідування перетворюють у необхідну сполуку Формули I. Реакцію амідування можна здійснити двома способами. Згідно з одним із спо-

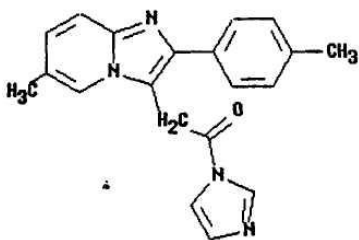
собів, сполуку Формули VIII піддають реакції з хлористим тіонілом і утворений при цьому хлорангідрид кислоти формули:



IX

піддають реакції з диметиламіном. У патенті EP 50563 даний спосіб не пояснюється прикладами. При виконанні цього способу автори даного винаходу виявили, що продукт реакції сполуки Формули VIII і хлористого тіонілу являє собою смолу чорного кольору, яка не може бути оброблена. Таким чином, описаний вище спосіб не придатний для виробництва в промисловому масштабі.

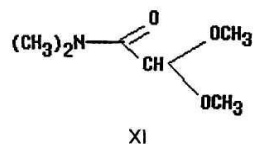
Згідно з іншим способом, похідну оцтової кислоти Формули VIII піддають реакції з карбонілдіімідазолом у присутності диметиламіну, за допомогою чого необхідну сполуку Формули I одержують через сполуку Формули:



X

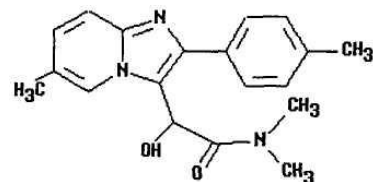
Недолік цього способу полягає в тому, що карбонілдіімідазол дорого коштує і є токсичною, алергенною і гігроскопічною сполукою, маніпуляції з якою у промисловому виробництві пов'язані з великими труднощами. Ще одним недоліком є те, що необхідна сполука Формули I забруднена продуктами розкладання карбонілдіімідазолу. Таким чином, Золпідем, що задовольняє надзвичайно строгим вимогам Фармакопеї, може бути отриманий лише за допомогою складних методів очищення.

Метою патенту EP 251589 є усунення перерахованих вище недоліків розглянутого способу. В якості вихідної сполуки використовується 6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин формули III, яка реагує з N,N-диметил-2,2-диметоксиацетамідом формули



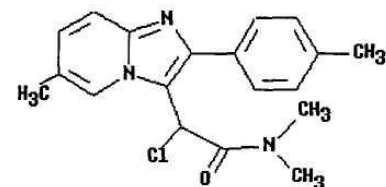
XI

Похідну α -гідрокси-N,N-диметилацетаміду формули:



XII

піддають реакції з хлористим тіонілом, після чого з похідної α -хлор-N,N-диметилацетаміду формули:



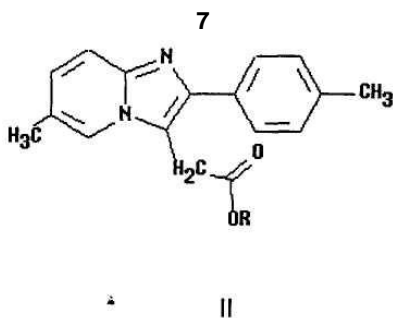
XIII

видаляють хлор шляхом реакції відновлення з боргідридом натрію з утворенням необхідної сполуки Формули I. Недолік даного способу полягає в тому, що N,N-диметил-2,2-диметоксиацетамід Формули XI не доступний у промисловому масштабі і може бути отриманий тільки за допомогою спеціального устаткування. Крім того, сполука Формули XI чутлива до слідових кількостей вологи і кислот. Складність одержання сполуки Формули XI і чутливість її до вологи і кислот утрудняють використання даного способу в промисловому масштабі.

Ціль даного винаходу - усунути недоліки відомих способів, а також створити простий спосіб одержання високочистого препарату Золпідем, який застосовується у промисловому масштабі.

Зазначена вище ціль досягається способом даного винаходу.

Відповідно до аспекту даного винаходу, представляється спосіб одержання 6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-(N,N-диметилацетаміду) Формули I і її фармацевтично прийнятних кислотних адитивних солей, що включає взаємодію ефіру загальної формули:



(де R- нижчий алкіл чи феніл-нижчий алкіл) з диметиламіном у полярному протонному чи апротонному розчиннику і, при необхідності, перетворення отриманої таким чином сполуки Формули I її фармацевтично прийнятної кислотної адитивної солі.

Згідно з ще одним аспектом даного винаходу, представляються нові ефіри загальної Формули II (де R- нижчий алкіл, за винятком етилу, чи феніл-нижчий алкіл) і їх фармацевтично прийнятні кислотної адитивні солі.

Згідно з ще одним аспектом даного винаходу, представляються кристалічні сполуки загальної Формули II і їх фармацевтично прийнятні кислотні адитивні солі (де R- нижчий алкіл чи феніл-нижчий алкіл).

Згідно з ще одним аспектом даного винаходу, представляється спосіб одержання ефірів загальної Формули II (де R- нижчий алкіл чи феніл-нижчий алкіл), що включає етерифікацію похідних оцтової кислоти Формули VIII.

Даний винахід ґрунтується на визнанні того, що сполука Формули I може бути отримана в чистому вигляді, без домішок, з нових сполук загальної Формули II, раніше не описаних, за допомогою способу, здійснюваного також у промисловому масштабі.

Термін "нижчий алкіл" стосується прямих чи розгалужених алкільних груп, що містять 1-6 вуглецевих атомів (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, вторинний бутил, третинний бутил, н-пентил чи н-гексил). Термін "феніл-нижчий алкіл" стосується нижчих алкільних груп, визначених вище, що має в якості замісника одну чи більше фенільних груп (наприклад, бензил, β-фенілетил, β,β-дифенілетил і т.д.).

Згідно з кращою реалізацією способу винаходу, в якості вихідного матеріалу використовуються сполуки загальної Формули II, у яких R являє собою метил, етил, ізопропіл чи бензил.

Реакція може проводитися в полярному протонному чи апротонному розчиннику. У якості полярного протонного розчинника краще використовувати нижчі спирти (наприклад, метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол чи н-бутанол). У якості апротонного розчинника краще використовувати ацетонітрил, диметилформамід, диметилсульфоксид чи діамід гексаметилфосфорної кислоти. Краще проводити реакцію в метанолі, ізопропанолі чи ацетонітрилі.

Реакція може здійснюватися при 5-50°C, краще при кімнатній температурі.

Краще насичувати використовуваний у якості реакційного середовища розчинник реагентом - диметиламіном, і до отриманого таким чином роз-

74808

8

чину додавати ефір загальної Формули II.

Реакційна суміш може бути оброблена за допомогою дуже простих прийомів. Необхідна сполука Формули I осаджується з розчину в кристалічній формі і може бути легко відокремлена фільтрацією або центрифугуванням.

Згідно найкращої реалізації способу винаходу можна діяти таким чином:

Після фільтрації сполуки Формули I матковий розчин насичують газоподібним диметиламіном, і в такий спосіб сполуку Формули II, що не прореагувала, перетворюють у необхідну сполуку Формули I. Газоподібний диметиламін абсорбують при низькій температурі, краще при температурі від -10 до +10°C. Чистота отриманої при цьому другої порції сполуки Формули I ідентична чистоті першої порції продукту.

Отримана таким чином сполука Формули I може бути перетворена у фармацевтично прийнятну кислотну адитивну сіль. Для утворення солі можуть бути використані фармацевтично прийнятні неорганічні кислоти (наприклад, хлористий водень, бромистий водень, азотна кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і т.д.) і органічні кислоти (наприклад, винна кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, молочна кислота, п-толуолсульфокислота і т.д.). Утворення солі проводять відомим *per se* способом, наприклад, додаванням розчину відповідної кислоти, утвореного з органічним розчинником, до розчину сполуки Формули I в органічному розчиннику. Кращим є одержання солі винної кислоти сполуки Формули I. Спосіб даного винаходу має наступні переваги:

- спосіб може бути просто і добре виконаний;
- не потрібно ніякого дорогого чи спеціального устаткування;
- виключене використання вихідної сировини і реагентів, важких для обробки і/чи токсичних;
- продукти реакції і маткових розчинів не є шкідливими для навколишнього середовища;
- не потрібно теплової енергії;
- необхідна сполука Формули I легко може бути виділена в чистому вигляді.

Більшість вихідних сполук загальної Формули II є новими. У журналі [J. Med. Chem. 40, 3109 (1997)] розкритий загальний метод одержання сполуки загальної Формули II, де R - етил. За цим способом 2-аміно-5-метилпіридин піддають реакції циклоконденсації з відповідним бромкетоефіром. Етил-[6-метил-2-(4-метил-феніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетат одержують у вигляді масла з виходом 10%. Фізико-хімічні константи сполуки, придатні для його ідентифікації, не приводяться. З іншого боку, сполука загальної Формули II, де R - етил, отримана згідно із даним винаходом, є кристалічною речовиною (див. Приклад 4).

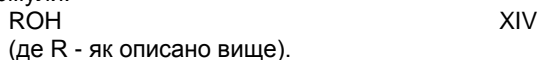
У способі даного винаходу краще використовувати наступні сполуки загальної Формули II:

- метил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетат;
- етил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетат;
- ізопропіл-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетат;
- бензил-[6-метил-2-(4-

метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетат.

Сполуки загальної Формули II можуть бути отримані відомими per se способами.

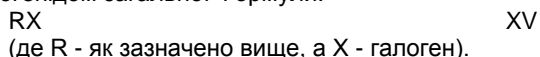
Відповідно до способу, похідну оцтової кислоти Формули VIII етерифікують спиртом загальної Формули:



Реакція може бути переважно виконана з використанням надлишку спирту загальної Формули XIV, відповідно до чого він діє і як реагент, і як розчинник. Реакцію проводять у присутності кислотного каталізатора, переважно, соляної кислоти, концентрованої сірчаної кислоти чи п-толуолсульфокислоти. Реакція може бути проведена при температурі від 20°C до точки кипіння реакційної суміші; краще працювати при температурі кипіння. В якості реакційного середовища такою може бути використаний ароматичний чи хлорований вуглеводень (наприклад, толуол чи хлороформ), що не змішується з водою. У цьому випадку вода, що утворилася в ході реакції, видаляється разом з розчинником азеотропною відгонкою. Реакцію проводять у присутності кислотного каталізатора.

Сполуку загальної Формули II виділяють з реакційної суміші відомим методом. У деяких випадках сполука загальної Формули II чи її сіль, утворена з каталізатором, осаджується з реакційної маси. Тверду речовину відфільтровують і у водному середовищі за допомогою гідрокарбонату чи карбонату лужного металу переводять у основу. Основу, що у більшості випадків осаджують з розчину в кристалічному вигляді, відфільтровують, промивають і, при необхідності, перекристалізують. Основу, яка залишається в розчині, екстрагують органічним розчинником, що не змішується з водою, і виділяють з екстракту випарюванням чи кристалізацією. Можна також здійснювати розподіл реакційної маси між розчинником, що не змішується з водою, і крижаною водою для видалення каталізатора, поділ шарів, сушіння і випарювання органічної фази і, нарешті, очищення продукту шляхом перекристалізації чи хроматографії. Якщо вода, що утворюється в ході реакції, відганяється азеотропною перегонкою, реакційну масу розкладають крижаною водою, шари розділяють і обробляють, як зазначено вище.

Сполука загальної Формули II також може бути отримана перетворенням похідної оцтової кислоти Формули VIII у сіль лужного металу й алкілюванням отриманої таким чином солі лужного металу галогенідом загальної Формули:



Солеутворення може бути виконане за допомогою гідриду лужного металу (наприклад, гідриду натрію чи гідриду калію), амідру лужного металу (наприклад, амідру натрію чи амідру калію) чи гідроксиду лужного металу (наприклад, гідроксиду натрію чи гідроксиду калію). Краще використовувати гідроксид лужного металу і працювати у водному, водно-спиртовому чи спиртовому середовищі. Найкраще розчиняти похідну оцтової кислоти Формули VIII у водному, водно-спиртовому чи спиртовому розчині гідроксиду лужного металу і прово-

дити реакцію отриманого таким чином розчину з галогенідом Формули XV "in situ", тобто без виділення солі лужного металу сполуки Формули VIII. Реакцію проводять при температурі від -20°C до точки кипіння розчинника, переважно при температурі кипіння. Водно-спиртове чи спиртове середовище може бути приготовлене з використання спирту C₁₋₄ (наприклад, метанолу, етанолу, ізопропанолу, бутанолу і т.д.).

Реакційна маса може бути оброблена звичайним методом. Краще екстрагувати реакційну масу органічним розчинником (доцільно, галогенованим вуглеводнем, наприклад, дихлорметаном чи хлороформом) з наступним промиванням і упарюванням екстракту.

Похідна оцтової кислоти Формули VIII - відома сполука і може бути отримана, як описано в EP 50563.

Сполуки загальної Формули XIV і XV є комерційно доступними продуктами.

Додаткові подробиці даного винаходу варто шукати в наступних Прикладах необмежувального характеру.

Приклад 1

Метил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетат
До суспензії 28г (0,1моль) [6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]оцтової кислоти і 200мл метанолу по краплях додають 6,9мл (12,8г, 0,13моль) концентрованої сірчаної кислоти. Реакційну масу нагрівають при кипінні протягом 3 годин, після чого за допомогою зовнішнього охолодження доводять спочатку до кімнатної температури, а потім до 5-10°C і перемішують при цій температурі протягом години. Кристалічний продукт, що випав в осад, (сірчанокислу сіль зазначеної сполуки) відфільтровують, промивають метанолом і сушать. Отриманий таким чином продукт суспендують у 500мл води, після чого додаванням 10%-ного розчину карбонату натрію при інтенсивному перемішуванні доводять рН до 8. Продукт, що випав в осад, відфільтровують, двічі промивають водою порціями по 70мл. Таким чином одержують 27,4г метил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетату у вигляді кристалічної речовини білого кольору. Вихід 93,3%,

Т. пл.: 133-136°C.

Елементний аналіз: для формули C₁₈H₁₈N₂O₂ (294,36)

обчислено: C 73,45%, H 6,16%, N 9,52%

знайдено: C 73,58%, H 6,14%, N 9,62%

ИК (KBr) 2950, 1729, 1538, 1503, 1437, 1408, 1391, 1332, 1308, 1273, 1229, 1177, 1133, 1042, 994, 890, 823, 787, 753, 737, 706, 587, 553, 514, 417.

ПМР (CDCl₃): δ, м.д. 7,84 (1H, с, H-5), 7,69 (2H, д, J 8,0Гц, H-2',6'), 7,56 (1H, д, J 9,2Гц, H-8), 7,28 (2H, д, J 8,0Гц, H-3',5'), 7,06 (1H, дд, J 1,5 і 9,2Гц, H-7), 4,02 (2H, с, CH₂), 3,76 (3H, с, CH₃), 2,40 (3H, с, CH₃-4'), 2,35 (3H, с, CH₃-6).

ЯМР¹³C (CDCl₃): δ, м.д. 169,9 (C=O), 144,3 (C-8a), 143,9 (C-2), 137,5 (C-4'), 131,2 (C-1'), 129,2 (C-3',5'), 128,2 (C-2',6'), 127,5 (C-7), 122,0 (C-5), 121,1 (C-6), 116,7 (C-8), 112,1 (C-3), 52,4 (COOCH₃), 30,5 (CH₂), 21,2 (CH₃-4'), 18,3 (CH₃-6).

Приклад 2

Метил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазоло[1,2-а]піридин-3-іл]ацетат

Діють, як описано в Прикладі 1, за винятком того, що сірчану кислоту замінюють 10мл 20%-ного метанольного розчину хлористого водню і реакційну масу нагрівають при кипінні протягом 8 годин. Метанол видаляють, до залишку додають 200мл води, після чого рН доводять до 7 додаванням 10%-ного розчину гідрокарбонату натрію. Суміш тричі екстрагують хлороформом порціями по 50мл кожна. Об'єднані органічні фази промивають 50мл води, сушать над безводним сульфатом натрію й упарюють. Кристалічний залишок перекристалізують з ацетонітрилу. Таким чином одержують 21,0г метил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазоло[1,2-а]піридин-3-іл]ацетату. Вихід 71,5%. Продукт у всіх відношеннях ідентичний сполучі, отриманій відповідно до Приклада 1.

Приклад 3

Метил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазоло[1,2-а]піридин-3-іл]ацетат

Діють, як описано в Прикладі 1, за винятком того, що метанольний розчин хлористого водню замінюють 5,0г каталізатора - п-толуолсульфофосфати - і реакційну масу нагрівають при кипінні протягом 6 годин. Кристалічний продукт перекристалізують з ацетонітрилу. Таким чином одержують 22,2г метил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазоло[1,2-а]піридин-3-іл]ацетату, вихід 71,5%. Продукт у всіх відношеннях ідентичний сполучі, отриманій відповідно до Приклада 1.

Приклад 4

Етил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазоло[1,2-а]піридин-3-іл]ацетат

Діють, як описано в Прикладі 1, за винятком того, що метанол замінюють етанолом. Таким чином одержують 24,0г етил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазоло[1,2-а]піридин-3-іл]ацетату, вихід 78,3%.

Т. пл.: 101-103°C.

Елементний аналіз: для формули $C_{19}H_{20}N_2O_2$ (308,43)

обчислено: С 74,00%, Н 6,54%, N 9,08%

знайдено: С 74,17%, Н 6,58%, N 8,97%

ІК (KBr) 2983, 1725, 1537, 1503, 1391, 1367, 1345, 1326, 1307, 1272, 1225, 1185, 1143, 1058, 1021, 875, 824, 788, 737, 703, 584, 556, 515.

ПМР ($CDCl_3$): δ , м.д. 7,88 (1H, с, Н-5), 7,73 (2H, д, J 8,0Гц, Н-2',6'), 7,57 (1H, д, J 9,2Гц, Н-8), 7,28 (2H, д, J 8,0Гц, Н-3',5'), 7,07 (1H, дд, J 1,5 і 9,2Гц, Н-7), 4,00 (2H, с, CH_2), 4,22 (2H, кв, J 7,2Гц, $COOCH_2CH_3$), 2,40 (3H, с, CH_3 -4'), 2,36 (3H, с, CH_3 -6), 1,28 (3H, т, J 7,2Гц, $COOCH_2CH_3$).

ЯМР¹³C ($CDCl_3$): δ , м.д. 169,4 (C=O), 144,1 (C-8a), 143,8 (C-2), 137,5 (C-4'), 131,0 (C-1'), 129,3 (C-3',5'), 128,3 (C-2',6'), 127,6 (C-7), 122,0 (C-5), 121,3 (C-6), 116,6 (C-8), 112,3 (C-3), 61,5 ($COOCH_2CH_3$), 30,8 (CH_2), 21,2 (CH_3 -4'), 18,4 (CH_3 -6), 14,0 ($COOCH_2CH_3$).

Приклад 5

Ізопропіл-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазоло[1,2-а]піридин-3-іл]ацетат

Діють, як описано в Прикладі 1, за винятком того, що метанол замінюють ізопропанолом. Таким чином одержують 24,7г ізопропіл-[6-метил-2-(4-

метилфеніл)імідазоло[1,2-а]піридин-3-іл]ацетату, вихід 76,7%.

Т. пл.: 104-105,5 °C.

Елементний аналіз: для формули $C_{20}H_{22}N_2O_2$ (322,41)

обчислено: С 74,51%, Н 6,88%, N 8,69%

знайдено: С 74,57%, Н 6,92%, N 8,61%

ІК (KBr) 2980, 1730, 1613, 1536, 1503, 1460, 1420, 1390, 1376, 1340, 1320, 1270, 1228, 1185, 1108, 1053, 973, 945, 901, 843, 817, 796, 757, 740, 726, 704, 625, 590, 559, 514.

ПМР ($CDCl_3$): δ , м.д. 7,91 (1H, с, Н-5), 7,74 (2H, д, J 8,0Гц, Н-2',6'), 7,57 (1H, д, J 9,0Гц, Н-8), 7,28 (2H, д, J 8,0Гц, Н-3',5'), 7,07 (1H, дд, J 9,0Гц, Н-7), 5,08 (1H, г, J 6,2Гц, $COOCH(CH_3)_2$), 3,97 (2H, с, CH_2), 2,40 (3H, с, CH_3 -4'), 2,36 (3H, с, CH_3 -6), 1,26 (6H, д, J 6,2Гц, $COOCH(CH_3)_2$).

ЯМР¹³C ($CDCl_3$): δ , м.д. 169,0 (C=O), 144,2 (C-8a), 143,8 (C-2), 137,5 (C-4'), 131,1 (C-1'), 129,2 (C-3',5'), 128,3 (C-2',6'), 127,5 (C-7), 121,9 (C-5), 121,3 (C-6), 116,6 (C-8), 112,5 (C-3), 69,2 ($COOCH(CH_3)_2$), 31,1 (CH_2), 21,7 ($COOCH(CH_3)_2$), 21,2 (CH_3 -4'), 18,3 (CH_3 -6).

Приклад 6

Бензил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазоло[1,2-а]піридин-3-іл]ацетат

До розчину 1г (0,025моль) гідроксиду натрію в 40мл води додають 5,6г (0,02моль) [6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазоло[1,2-а]піридин-3-іл]оцтової кислоти, після чого по краплях додають 2,5мл (3,6г, 0,021моль) бромистого бензилу. Реакційну масу нагрівають при кипінні протягом півтори годин, потім охолоджують до кімнатної температури і двічі екстрагують дихлорметаном порціями по 50мл кожна. Органічну фазу промивають 30мл 10%-ного розчину гідроксиду натрію і 50мл води, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і упарюють. Маслянистий залишок розтирають з петролейним ефіром. Таким чином одержують 5,3г бензил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазоло[1,2-а]піридин-3-іл]ацетату, вихід 71,0%.

Т. пл.: 106-107°C.

Елементний аналіз: для формули $C_{24}H_{22}N_2O_2$ (370,45)

обчислено: С 77,81%, Н 5,99%, N 7,56%

знайдено: С 77,74%, Н 6,03%, N 7,59%

ІК (KBr) 3032, 2920, 1719, 1538, 1501, 1450, 1409, 1378, 1346, 1319, 1304, 1266, 1247, 1180, 1141, 1122, 1050, 1020, 998, 970, 896, 825, 812, 740, 694, 581, 504.

ПМР ($CDCl_3$): δ , м.д. 7,79 (1H, с, Н-5), 7,69 (2H, д, J 8,0Гц, Н-2',6'), 7,55 (1H, д, J 9,1Гц, Н-8), ~7,3 (5H, м, ArH), 7,22 (2H, д, J 7,8Гц, Н-3',5'), 7,04 (1H, дд, J 9,1Гц, Н-7), 5,18 (2H, с, $PhCH_2$), 4,04 (2H, с, CH_2), 2,39 (3H, с, CH_3 -4'), 2,28 (3H, с, CH_3 -6).

ЯМР¹³C ($CDCl_3$): δ , м.д. 169,3 (C=O), 144,3 (C-8a), 143,8 (C-2), 137,5 (C-4'), 131,0 (C-1'), 129,2 (C-3',5'), 128,3 (C-2',6'), 127,6 (C-7), 122,0 (C-5), 121,3 (C-6), 116,6 (C-8), 112,1 (C-3), 67,2 ($PhCH_2$), 30,8 (CH_2), 21,2 (CH_3 -4'), 18,3 (CH_3 -6).

Приклад 7

Метил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазоло[1,2-а]піридин-3-іл]ацетат

До суспензії 28г (0,10моль) [6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазоло[1,2-а]піридин-3-іл]оцтової

кислоти, 200мл толуолу і 10мл метанолу по краплях при перемішуванні додають 1,6мл (2,9м, 0,03моль) концентрованої сірчаної кислоти. Реакційну масу кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин з видаленням води, охолоджують до кімнатної температури, після чого додають 100мл води і 10%-ним розчином гідрокарбонату натрію доводять рН до 7. Шари розділяють, і водну фазу екстрагують 50мл толуолу. Об'єднані органічні фракції промивають 50мл води, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і упарюють. Залишок перекристалізовують з ацетонітрилу. Таким чином одержують 24,1г метил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетату. Продукт у всіх відношеннях ідентичний сполуці, отриманій відповідно до Прикладу 1.

Приклад 8

Метил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетат

Діють, як описано в Прикладі 7, за винятком того, що концентровану сірчану кислоту заміняють 5мл концентрованої соляної кислоти і реакційну масу кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Таким чином одержують 21,5г метил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетату. Продукт у всіх відношеннях ідентичний сполуці, отриманій відповідно до Прикладу 1.

Приклад 9

6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-(N,N-диметилацетамід)

30,7г (0,68моль) газоподібного диметиламіну абсорбують у 45мл безводного метанолу при температурі від -5°C до 0°C, після чого додають 25г (0,085моль) метил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетату. Реакційну масу перемішують при кімнатній температурі протягом 7 днів. Кристалічний продукт, що випав в осад, відфільтровують і перекристалізовують з ацетонітрилу. Таким чином одержують 24,1г 6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-(N,N-диметилацетаміду). Вихід 92,2%.

Т. пл.: 194-196°C; чистота, визначена за допомогою ВЕЖХ: вище 99,8%.

Елементний аналіз: для формули $C_{19}H_{21}N_3O$ (307,40)

обчислено: С 74,24%, Н 6,89%, N 13,67%

знайдено: С 73,78%, Н 6,85%, N 13,73%

ІК (KBr) 2916, 1637, 1539, 1505, 1424, 1395, 1345, 1265, 1219, 1189, 1139, 1062, 824, 795, 728, 605, 518.

ПМР ($CDCl_3$): δ , м.д. 7,96 (1H, д, J 0,6Гц, Н-5), 7,55 (2H, д, J 8,0Гц, Н-2',6'), 7,52 (1H, д, J 9,2Гц, Н-8), 7,25 (2H, д, J 8,0Гц, Н-3',5'), 7,03 (1H, дд, J1,5 і 9,2Гц, Н-7), 4,05 (2H, с, CH_2), 2,93 (3H, с, NCH_3), 2,87 (3H, с, NCH_3), 2,39 (3H, с, CH_3 -4'), 2,32 (3H, с, CH_3 -6).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д. 168,2 (C=O), 143,9 (C-8a), 143,5 (C-2), 137,4 (C-4'), 131,5 (C-1'), 129,3 (C-3',5'), 128,4 (C-2',6'), 127,6 (C-7), 122,2 (C-5), 121,8 (C-6), 116,4 (C-8), 113,6 (C-3), 37,4 (NCH_3), 33,58 (NCH_3), 30,2 (CH_2), 21,2 (CH_3 -4'), 18,4 (CH_3 -6).

5,0г (0,11моль) газоподібного диметиламіну абсорбують у маточнику продукту, отриманому відповідно до Прикладу 9, при температурі від -5°C до 0°C. Реакційну масу перемішують протягом 2 днів. Таким чином одержують додатково 1,7г

зазначеної сполуки, вихід 6,5%. Чистота цієї частини продукту ідентична чистоті основної маси.

Приклад 10

6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-(N,N-диметилацетамід)

Діють, як описано в Прикладі 9, за винятком того, що реакцію проводять у закритому апараті при 40°C протягом 2 днів. Таким чином одержують 24,5г 6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-(N,N-диметилацетаміду), вихід 93,8%. Продукт у всіх відношеннях ідентичний сполуці, отриманій відповідно до Прикладу 9.

Приклад 11

6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-(N,N-диметилацетамід)

Діють, як описано в Прикладі 9, за винятком того, що реакційну масу перемішують при 5°C протягом 10 днів. Отриману кристалічну речовину перекристалізовують з ацетонітрилу. Таким чином одержують 16,1г 6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-(N,N-диметилацетаміду), вихід 61,7%. Продукт у всіх відношеннях ідентичний сполуці, отриманій відповідно до Прикладу 9.

Приклад 12

6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-(N,N-диметилацетамід)

Діють, як описано в Прикладі 9, за винятком того, що метил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетат замінюють 26,2г (0,085моль) етил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетату, а метанол замінюють безводним етанолом. Таким чином одержують 20,7г 6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-(N,N-диметилацетаміду), вихід 79,3%. Продукт у всіх відношеннях ідентичний сполуці, отриманій відповідно до Прикладу 9.

Приклад 13

6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-(N,N-диметилацетамід)

Діють, як описано в Прикладі 9, за винятком того, що метил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетат замінюють 26,6г (0,085моль) ізопропіл-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетату, а метанол заміняють безводним ізопропанолом. Реакційну масу перемішують протягом 48 годин при 50°C замість кімнатної температури. Таким чином одержують 13,6г 6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-(N,N-диметилацетаміду), вихід 51,2%. Продукт у всіх відношеннях ідентичний сполуці, отриманій відповідно до Прикладу 9.

Приклад 14

6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-(N,N-диметилацетамід)

Діють, як описано в Прикладі 9, за винятком того, що метил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетат замінюють 31,5г (0,085моль) бензил-[6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-іл]ацетату, а метанол заміняють безводним ацетонітрилом. Таким чином одержують 18,1г 6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазол[1,2-а]піридин-3-(N,N-диметилацетаміду), вихід 69,5%. Продукт у всіх

відношеннях ідентичний сполуці, отриманій відпо-
відно до Приклада 9.

Приклад 15

6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазоло[1,2-
а]піридин-3-(N,N-диметилацетамід)-полутартрат
10г (0,033моль) 6-метил-2-(4-
метилфеніл)імідазоло[1,2-а]піридин-3-(N,N-
диметилацетаміду) розчиняють у 40мл безводного
метанолу, після чого при перемішуванні додають
розчин 2,44г L-(+)-винної кислоти в 10мл метано-
лу. Реакційну масу перемішують при кімнатній
температурі протягом години. Кристалічну речови-
ну, що випала в осад, витримують протягом ночі в
холодильнику, відфільтровують і промивають не-
великою кількістю етанолу. Таким чином одержу-
ють 11,3г 6-метил-2-(4-метилфеніл)імідазоло[1,2-
а]піридин-3-(N,N-диметилацетаміду)полутартрату
у вигляді кристалічної речовини білого кольору.
Вихід 92,7%.

Т. пл.: 195-197°C.

Чистота продукту по ВЕЖХ вище 99,8%; зага-
льний вміст домішок нижче 0,2%. Продукт цілком

задовольняє вимогам Європейської Фармакопеї -
Доповнення 1998, 525.

Елементний аналіз: для формули $C_{42}H_{48}N_6O_8$ в
(764,9)

обчислено: C 65,95%, H 6,33%, N 10,99%

знайдено: C 65,71%, H 6,23%, N 10,82%

IK (KBr) 3542, 3456, 2921, 1638, 1513, 1405,
1264, 1199, 1124, 1072, 918, 854, 797, 683, 599,
513.

ПМР ($CDCl_3$): δ , м.д. 8,04 (1H, д, J 0,6Гц, H-5),
7,52 (2H, д, J 8,0Гц, H-2',6'), 7,51 (1H, д, J 9,2Гц, H-
8), 7,25 (2H, д, J 8,0Гц, H-3',5'), 7,12 (1H, дд, J 1,6 і
9,2Гц, H-7), 4,31 (1H, с), 4,12 (2H, с, CH_2), 3,13 (3H,
с, NCH_3), 2,90 (3H, с, NCH_3), 2,34 (3H, с, CH_3 -4'),
2,30 (3H, с, CH_3 -6).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д. 173,4 (COOH), 168,2
(C=O), 142,9 (C-8a), 142,5 (C-2), 136,7 (C-4'), 132,0
(C-1'), 129,3 (C-3',5'), 127,8 (C-2',6'), 127,3 (C-7),
122,6 (C-5), 120,9 (C-6), 115,9 (C-8), 115,4 (C-3),
72,3 (CH), 37,1 (NCH_3), 35,5 (NCH_3), 29,1 (CH_2),
21,0 (CH_3 -4'), 18,0 (CH_3 -6).