

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 810147 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **810147**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **20.01.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.01.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **24.07.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

23.01.1980 US 114,473

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Essex Lääkkeet Oy, Kuunkehrä 4 C, 02210 Espoo, SUOMI - FINLAND, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Bristol, James A., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Puchalski, Chester, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

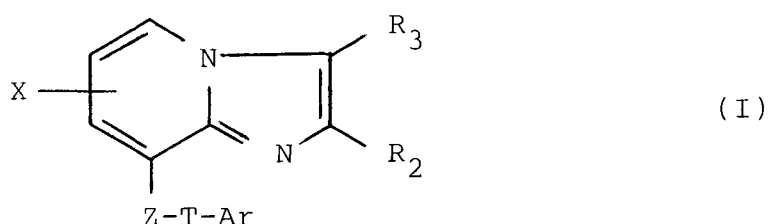
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Imidatso/1,2-a/pyridiinit, menetelmä niiden valmistamiseksi ja näitä sisältävät farmaseuttiset seokset.

Imidazo/1,2- a/pyridiner, förfarande för deras framställning och dessa innehållande farmaceutiska kompositikompositioner.

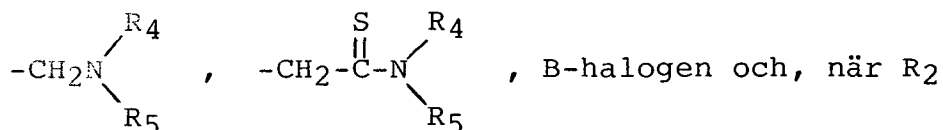
Menetelmä farmakologisesti arvokkaiden imidatso [1,2-a] pyridiinien valmistamiseksi.- Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla imidazo [1,2-a] pyridiner.

Föreliggande uppfinning avser ett förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla imidazo [1,2-a] pyridiner med den allmänna formeln



vari

R₂ är väte, lägre(C₁-C₄)alkyl, trifluormetyl, CH₂-halogen, CH₂-OR₈, CH₂-SO_(n)-CH₃ fenyl, p-metylsulfonylfenyl, CH₂-O-CO-R₁, COOR₆ eller CH₂CN, R₃ är lägre(C₁-C₄)alkyl, BCN, BOR₈, B-O-CO-R₁,



inte är väte, väte;

X är väte, metyl eller klor i 5- eller 6-position;

Z är O, S, SO; SO₂, NH eller en enkelbindning mellan gruppen T-Ar och position 8 i imidazo [1,2-a] pyridinkärnan;

T är -(CH₂)_m-, där m är 0, 1, 2 eller 3, och

Ar är fenyl 2-, 3- eller 4-pyridyl, 2- eller 3-tienyl, eller X'-, Y'- och/eller Z'-substituerad fenyl, vari var och en av grupperna X', Y' och Z' oberoende av varandra är väte, halogen, lägre(C₁-C₄)alkyl, OCH₃ eller CN, i vilken som helst av positionerna 2-, 3-, 4- eller 6;

B är -(CH₂)_n- där n är 0, 1, 2 eller 3;

R₄ och R₅ är oberoende av varandra väte eller CH₃ eller tillsammans med den kväveatom till vilken de är bundna, bildar en morfolinogrupp;

R_1 är lägre(C_1 - C_4)alkyl,

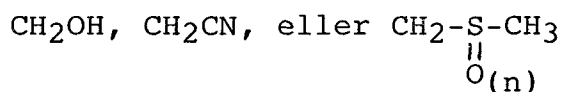
R_6 är väte, CH_3 eller CH_2CH_3 ,

R_8 är väte, CH_3 , CH_2CH_3 eller fenyl;

5,6,7,8-tetrahydroanalogerna därav samt de farmaceutiskt godtagbara salterna av sådana föreningar. Föreningarna med formeln I och dessa innehållande kompositionerna är särskilt användbara såsom antisekretoriska och cytoprotektiva medel och kan användas för att lindra symtom på peptiska ulcerationer och för läkning av gastriska och duodenala ulcerationer.

I föreliggande sammanhang avses uttrycket "halogen" innefatta fluoro, kloro, bromo och jodo, varvid fluoro och kloro är föredragna; uttrycket "lägre" innefattar raka och grenkedjiga kolvätegrupper innehållande upp till 4 kolatomer, såsom metyl, etyl, propyl, butyl, t-butyl, isopropyl etc., varvid metyl och etyl är föredragna; den föredragna definitionen av gruppen BCN, särskilt såsom R_3 , är $-CH_2CN$. När X är något annat än väte kan substituenterna förefinnas vid någon av positionerna 5 eller 6 i imidazo[1,2-a]pyridinkärnan. De föredragna definitionerna för B och T är metylen och etylen.

En föredragen undergrupp av föreningar med formeln I är de, vari R_2 betecknar väte, lägre alkyl med 1-3 kolatomer,



varvid n är 0, 1 eller 2;

R_3 utväljes från gruppen bestående av väte (förutsatt att R_2

inte är väte), metyl, CH_2CN , $-\underset{\substack{| \\ C_2H_5}}{CH}-CN$, CH_2OH , $CH_2\overset{\substack{S \\ \parallel}}{CNH_2}$ eller $CH_2-O-CO-R_9$, varvid R_9 betecknar metyl, etyl, propyl, isopropyl eller

t-butyl; X betecknar väte;

Z betecknar O, NH, SO eller en enkelbindning; T betecknar en grenad eller rak lägre alkylengrupp med upp till 3 kolatomer och Ar utväljes från gruppen bestående av fenyl, 2- eller 3- tienyl, 2-, 3- eller 4- pyridyl eller en X'-, Y'- eller Z'-substituerad fenylgrupp, vari var och en av X', Y' och Z' oberoende utväljes bland H, Cl, F, CH₃, t-butyl, OCH₃ och CN.

Bland denna breda grupp av föredragna föreningar är de följande av särskilt intresse:

de vari

R₂ betecknar H, CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇ eller CH₂OH; S
R₃ betecknar CH₃, CH₂CN, CH₂OH, CH₂OCOCH₃ eller CH₂-C(=S)NH₂;

X betecknar väte;

Z betecknar O, NH eller en enkelbindning;

T betecknar -CH₂-, -CH₂-CH₂-, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ eller -CH₂-CH₂-CH₂-; och
Ar betecknar fenyl, o- eller p-fluorofenyl, p-klorofenyl eller 2,4,6-trimetylfenyl.

En mest föredragen grupp av föreningar definieras på följande sätt:

de vari

R₂ betecknar CH₃,

R₃ betecknar CH₂CN eller CH₂OH,

Z betecknar O eller NH

T betecknar -CH₂- och

Ar betecknar fenyl, o- eller p-fluorofenyl eller 2,4,6-trimetylfenyl.

Följande föreningar är typiska exempel på föredragna föreningar enligt uppfinningen:

- 1) 2-metyl-8-(2,4,6-trimetylbensyloxi)-imidazo [1,2-a]pyridin;
sp. 160°C

- 2) 8-(3,4-diklorobensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin;
sp. 117-118°C
- 3) 8-(2-fluorobensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin;
sp. 98°C
- 4) 8-(4-fluorobensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin;
sp. 137°C
- 5) 2-metyl-8-(2-fenyletyl)-imidazo [1,2-a] pyridin;
sp. 175-177°C
- 6) 8-(4-klorobensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin;
sp. 149-151°C
- 7) 8-bensylsulfinyl-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyri-
din; sp. 183-185°C
- 8) 3-cyanometyl-2-metyl-8-(2-tienylmetoxi)-imidazo [1,2-a] -
pyridin; sp. 155-157°C
- 9) 3-cyanometyl-2-metyl-8-(2-pyridylmetoxi)-imidazo [1,2-a] -
pyridin; sp. 123-126°C
- 10) 3-cyanometyl-2-metyl-8-(4-trifluorometylbensyloxi)-imidazo-
[1,2-a] pyridin; sp. 180-181°C
- 11) 3-cyanometyl-8-(3,4-diklorobensyloxi)-2-metyl-imidazo-
[1,2-a] pyridin; sp. 229-231°C
- 12) 3-cyanometyl-8-(4-metoxibensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] -
pyridin; sp. 153-154°C
- 13) 8-(4-t-butylbensyloxi)-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] -
pyridin; sp. 162-164°C
- 14) 8-bensyltio-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin;
sp. 146-147°C
- 15) 3-cyanometyl-2-metyl-8-(3-trifluorometylbensyloxi)-imidazo-
[1,2-a] pyridin; sp. 177-179°C
- 16) 8-(4-klorobensyloxi)-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] -
pyridin; sp. 185-186°C (sönd.)
- 17) 8-bensyloxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-3-metylpivaloat;
sp. 145-148°C
- 18) 8-(3,4-diklorobensyloxi)-3-hydroximetyl-2-metyl-imidazo-
[1,2-a] pyridin; sp. 198-200°C
- 19) 8-bensyloxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-3-(2-butano-

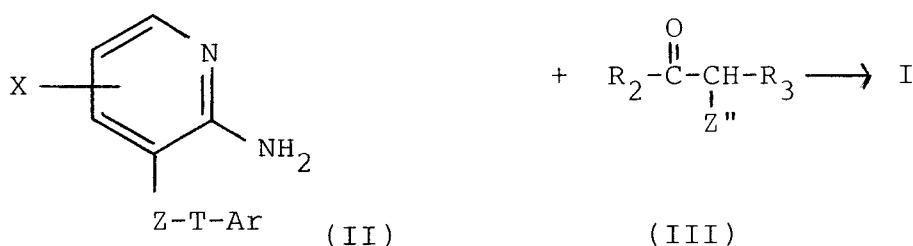
- nitрил); sp. 134-136°C
- 20) 8-(4-klorobensyloxi)-3-hydroximetyl-2-metyl-imidazo [1,2-a]-pyridin; sp. 211-214°C
 - 21) 8-bensyloxi-2-etyl-imidazo [1,2-a] pyridin; sp. 97-98°C
 - 22) 8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metylsulfinylmetyl-imidazo-[1,2-a] pyridin; sp. 145-147°C
 - 23) 8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metylthiometyl-imidazo [1,2-a] -pyridin; sp. 107°C
 - 24) 8-bensyloxi-3-cyanometyl-imidazo [1,2-a] pyridin-2-metyl-N,N-dimetylglycinat; sp. 135-137°C
 - 25) 8-(4-cyanobensyloxi)-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] -pyridin; sp. 185-187°C
 - 26) 8-bensyloxi-2-cyanometyl-imidazo [1,2-a] pyridin; sp. 148-150°C
 - 27) 8-bensyloxi-3-cyanometyl-imidazo [1,2-a] pyridin; sp. 162-166°C
 - 28) 8-bensyloxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-3-metylacetat; sp. 133-136°C
 - 29) 8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-hydroximetyl-imidazo [1,2-a] -pyridin; sp. 185-189°C
 - 30) 3-hydroximetyl-2-metyl-8-(2-fenyletoxi)-imidazo [1,2-a] -pyridin; sp. 162-163°C
 - 31) 8-bensyloxi-2,3-dimetyl-imidazo [1,2-a] pyridin; sp. 199-200°C
 - 32) 3-cyanometyl-2-metyl-8-(2-fenyletoxi)-imidazo [1,2-a] -pyridin; sp. 122-126°C
 - 33) 3-cyanometyl-2-metyl-8-(1-fenyletoxi)-imidazo [1,2-a] -pyridin; sp. 132-134°C
 - 34) 3-cyanometyl-2-metyl-8-(2-fenyletyl)-imidazo [1,2-a] -pyridin; sp. 249-251°C (sönd.)
 - 35) 8-bensyloxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-3-tioacetamid; sp. 190-193°C
 - 36) 3-hydroximetyl-2-metyl-8-(2-fenyletyl)-imidazo [1,2-a] -pyridin; sp. 117-119°C
 - 37) 3-cyanometyl-2-metyl-8-(3-fenylpropoxi)-imidazo [1,2-a] -

- pyridin; sp. 143-145°C
- 38) 8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-isopropyl-imidazo [1,2-a] -
pyridin; sp. 136-138°C
- 39) 8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-etyl-imidazo [1,2-a] pyridin;
sp. 154-156°C
- 40) 8-bensylamino-2,3-dimetyl-imidazo [1,2-a] pyridin;
sp. 172°C
- 41) 8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin;
sp. 163-166°C
- 42) 8-bensyloxi-3-hydroximetyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin;
sp. 132-134°C
- 43) 3-hydroximetyl-8-(2-fluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] -
pyridin; sp. 151-153°C
- 44) 8-(4-t-butylbensyloxi)-3-hydroximetyl-2-metyl-imidazo -
[1,2-a] pyridin; sp. 188-190°C
- 45) 3-cyanometyl-8-(2-fluorobensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] -
pyridin; sp. 172-173°C
- 46) 3-cyanometyl-8-(2-fluorobensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] -
pyridin; sp. 200-201°C
- 47) 3-cyanometyl-2-metyl-8-(2,4,6-trimetylbensyloxi)-imidazo-
[1,2-a] pyridin; sp. 244-247°C (sönd.)
- 48) 8-bensylamino-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin;
sp. 204-205°C
- 49) 3-cyanometyl-2-metyl-8-(3-tienyl-metoxi)-imidazo [1,2-a] -
pyridin; sp. 159-161°C

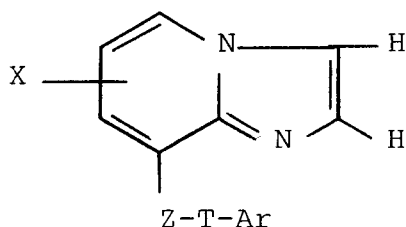
I US patentena 4 146 642, 4 092 321 och 3 701 780 samt i ansökningspublicationerna DE 28 12 914 och 26 55 681 har föreningar beskrivits uppvisande samma imidazo [1,2-a] pyridin kärna som i föreningarna med formeln I. De kända föreningarnas substituentter avviker dock på ett avgörande sätt från de enligt uppfinningen framställda. De kända föreningarna uppges därtill besitta anthelmitiska egenskaper. Såsom senare i beskrivningen anges, har omfattande test visat, att de enligt uppfinningen framställda nya föreningarna med formeln I har

betytande antisekretoriska och cytoprotektiva egenskaper.

Föreningar enligt uppfinningen kan framställas enligt förfaranden som är allmänt kända för framställning av föreningar med en liknande struktur. Det grundläggande steget består i bildning av den (substituerade) imidazo [1,2-a] pyridinkärnan: A:



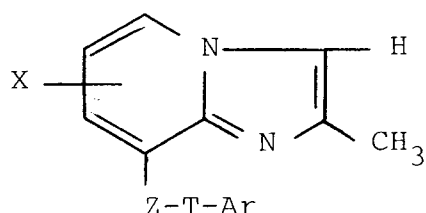
I formlerna II och III ovan har R_2 , R_3 , X , Z , T och Ar den ovan angivna betydelsen och Z'' betecknar en god bortgående grupp såsom halogen. Fria amino- eller hydroxigrupper, som eventuellt är närvarande i R_2 , R_3 , X och Ar kan med fördel vara skyddade med en skyddsgrupp, som därefter avlägsnas. Reaktionen utföres företrädesvis genom upphettning av reaktanterna tillsammans (t.ex. vid återflödestemperatur) i ett inert lösningsmedel. Om vid den ovannämnda reaktionen en föreningen med formeln III, vari R_2 och R_3 båda är väte och Z'' är klor, användes (kloracetaldehyd), är R_2 och R_3 i den slutliga föreningen båda väte, dvs.



Dessa föreningar är intermediat som är användbara vid framställning av föreningar som faller inom ramen uppfinningen,

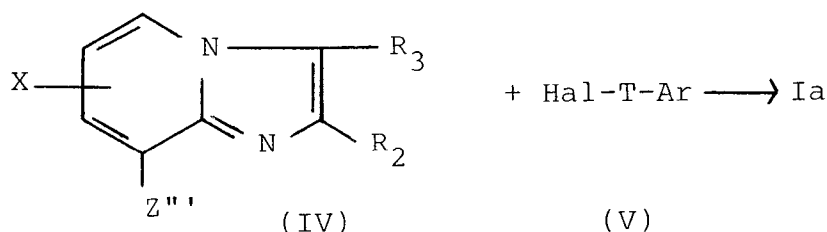
t.ex. för användning vid steg (ii) vid förfarande C nedan:

Om en förening med formeln III, vari R_2 är metyl, R_3 är väte och Z'' är klor (kloraceton) användes, erhålles en slutförening med formeln



För framställning av föreningar, vari Z betecknar S, O eller en enkelbindning, kan följande förfarande användas:

B:



I formlerna IV och V ovan betecknar Hal Br, Cl eller J, Z''' betecknar väte, halogen (Cl, Br, J), OH eller SH och X, R_2 , R_3 , T och Ar har den ovan angivna betydelsen.

Reaktanterna upphettas tillsammans under standardiserade reaktionsbetingelser, som är kända vid framställning av liknande föreningar, t.ex. i ett inert lösningsmedel i närvaro av en bas. När Z''' betecknar halogen användes företrädesvis en kopparkatalysator. När Z''' betecknar OH eller SH kan reaktionen utföras utan en sådan kopparkatalysator.

Utgångsföreningarna vid de ovannämnda reaktionerna (A) och (B) är antingen kända eller också kan de framställas enligt vanligt förekommande förfaranden, av vilka några exemplifieras nedan.

Såsom är uppenbart för en fackman kan talrika vanligt förekommande reaktioner tillämpas för att överföra en typ av substituent R_2 och/eller R_3 till någon annan typ. För framställning av föreningar med formeln I, vari R_3 betecknar gruppen BCN, kan sålunda exempelvis följande förfaranden användas:

C: En förening med formeln I, vari R_2 , X, Z, T och Ar har den vid formeln I angivna betydelsen, men vari R_3 är ersatt med en grupp B X", vari B har ovan angiven betydelse och X" betecknar en god bortgående grupp, bringas att reagera med en metallcyanid för erhållning av den önskade produkten. Föredragna bortgående grupper är halogen och dialkylamino. Dessutom kan man utföra deplaceringsreaktionen i närvaro av en kroneter. Föredragna metallcyanider är alkali-metallcyaniderna.

Reaktionen utföres under standardiserade betingelser, t.ex. genom upphettning av reaktanterna i ett inert lösningsmedel, företrädesvis dimetylformamid. När den kvaternära anjonen är en icke-nukleofil motjon kan reaktionen även utföras i ett vattenhaltigt lösningsmedel.

Utgångsföreningarna vid detta förfarande kan erhållas enligt standardiserade förfaranden, t.ex. såsom belyses nedan för det kvaternära jodidsaltet:

- (i) En förening med formeln II bringas att reagera med en förening med formeln III, vari R_3 är väte enligt förfarandet A ovan.
- (ii) Den förening som erhålles från steg (i), som är en förening med formeln I, vari R_3 är väte, bringas att reagera vidare med dimetylaminhydroklorid och paraformaldehyd genom upphettning av reaktanterna i metanol vid återflödestemperatur.
- (iii) Föreningen från steg (ii), en förening enligt formeln I,

vari R_3 betecknar $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, bringas att reagera med CH_3J för erhållning av den önskade metjodiden.

D. En förening med formeln I, vari R_2 , X, T, Z och Ar har den vid formeln I angivna betydelsen och R_3 betecknar endera av grupperna BCONH_2 och $-\text{B}-\overset{\text{N}}{\underset{\text{N-OH}}{\text{C}}}-\text{H}$ underkastas dehydrering.

Reaktionen utföres genom upphettning av utgångsföreningarna med ett lämpligt dehydratiserande medel i ett inert lösningsmedel, företrädesvis vid sänkt temperatur. Föredragna dehydratiseringsmedel är $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (i pyridin), SeO_2 (i triklorometan), POCl_3 , etc. Utgångsföreningarna kan framställas enligt standardiserade förfaranden, t.ex. såsom anges ovan och såsom exemplifieras nedan.

Utöver modifikation av de olika grupperna R_3 till grupper $-\text{B}-\text{CN}$ såsom beskrives i reaktionerna (C) och (D) ovan kan även andra omvandlingar utföras, t.ex. såsom anges nedan:

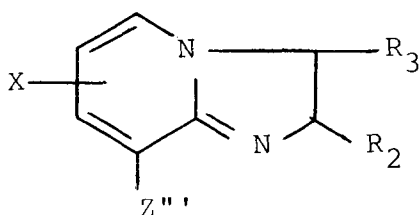
Utgångs-R ₃	Kemisk reaktion	Bildad R ₃
-BCOOC ₂ H ₅	reduktion (LiAlH ₄)	-BCH ₂ OH
-CH ₂ CN	reaktion med alkylhalid	alkyl -CH-CN
-BCN	reduktion med LiAlH ₄	-BCH ₂ NH ₂
-BCH ₂ NH ₂	1. reaktion med metyl- jodid 2. åtföljt av reaktion med metallcyanid	-B•CH ₂ CN
-BCN	förtvålning	-BCOOH
-BOH	reaktion med NaH och Cl•CO•N-(CH ₃) ₂	-B-O•CO•N(CH ₃) ₂
-BCN	behandling med NaOH	-BCONH ₂
-BCN	behandling med H ₂ S	S -B-C-NH ₂
-BOH	behandling med SOCl ₂	-B•Cl
-BX (X" = bortgående grupp, t.ex. halogen)	behandling NO ₂ [⊖]	-BNO ₂

Utgångs-R ₃	Kemisk reaktion	Bildad R ₃
-BX'' = (X'' bortgående grupp, t.ex. halogen)	behandling med CH ₃ NO ₂	-B•CH ₂ NO ₂
-CHO	1. reaktion med CH ₃ NO ₂ till bildning av CH=CHNO ₂ 2. behandling med NaBH ₄	CH ₂ CH ₂ NO ₂
$\begin{array}{c} \text{NHAc} \\ \\ -\text{CH}_2\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	basisk hydrolys	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ -\text{CH}_2\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$

De olika möjligheterna för R_2 kan likaledes när så är lämpligt överföras till andra R_2 -substituenten genom reaktioner såsom de som anges för R_3 vid förfarandena (C) till (J) och i tabellen ovan.

Föreningar med formeln I, vari T betecknar SO eller SO₂, kan erhållas genom oxidation av motsvarande förening, vari T betecknar S, enligt välkända förfaranden.

Det är även uppenbart för en fackman att ordningsföljden för vissa reaktioner kan ändras. Exempelvis kan man sålunda enligt förfarande (A) ovan först framställa en förening med formeln



och utföra de ovan beskrivna omgrupperingarna inom grupperna R_2 och R_3 och därefter fullborda molekylen genom utförande av förfarandet (B) ovan.

Exempel 1.

8-bensyloxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin

Steg A: Framställning av 2-amino-3-bensyloxipyridin

I en 12-liters trehalsad rundbottenad kolv, försedd med en mekanisk omrörare och en termometer infördes 2,5 liter 40%-ig natriumhydroxidlösning, 26,5 g Adogen 464 (reg. varumärke) och 2,5 liter diklorometan. Till denna kraftigt omrörda blandning sattes 550 g 2-amino-3-hydroxypyridin. Temperaturen var 38°C. Den brunorange blandningen kylades till 25°C och 677,5 g bensylklorid tillsattes i en portion och blandningen fick separera till två faser. Den lägre vattenhaltiga fasen separerades och

utspäddes med 1 liter is/vatten. Denna lösning extraherades därefter med diklorometan (3 x 15 liter). De förenade diklormetanextrakten sattes till den ursprungliga diklormetanfasen, tvättades med 1 liter mättad natriumkloridlösning och torkades över kaliumkarbonat. Diklormetanextraktet filtrerades och koncentrerades på en roterande indunstare till en orange-färgad fast substans. Denna löstes i 1 liter kokande absolut etanol och lösningen filtrerades. Filtratet kylades och de erhållna kristallerna filtrerades, tvättades med 500 ml etanol vid -10°C och torkades vid 50°C i en vakuumugn för erhållning av den önskade produkten.

På ett liknande sätt gav reaktion av 2-amino-3-hydroxypyridin med motsvarande bensylhalider följande aminopyridiner:

2-amino-3-(4-metoxibensyloxi)-pyridin,
 2-amino-3-(3-trifluormetylbensyloxi)-pyridin,
 2-amino-3-(4-klorbensyloxi)-pyridin,
 2-amino-3-(2-fluorbensyloxi)-pyridin,
 2-amino-3-(4-t-butylbensyloxi)-pyridin,
 2-amino-3-(2-fenyletoxi)-pyridin och
 2-amino-3-(3,4-diklorbensyloxi)-pyridin.

Steg B: Framställning av titelföreningen

I en 12-liters, trehalsad kolv försedd med en mekanisk omrörare och en kylare infördes 750 g 2-amino-3-bensyloxi-pyridin (framställd enligt steg A), 6,75 l absolut etanol (man kan även använda metanol i en mängd av ungefär 3 liter) och 360 ml kloraceton. Lösningen upphettades under återflöde i 4 timmar.

Ytterligare 180 ml kloraceton tillsattes och den mörka lösningen upphettades under återflöde i 18 timmar. Lösningsmedlet avdunstades och den kvarvarande mörka oljan löstes i 7 liter vatten. Den erhållna lösningen gjordes starkt basisk med 15%-ig natriumhydroxid och den alkaliserade lösningen extraherades med

flera andelar (4 x 1,5 liter) diklormetan. Extrakten kombinerades och tvättades med saltlösning och de tvättade extrakten indunstades till en mörk gummiartad substans, som kokades i 7 liter diisopropyleter. Lösningen dekanterades från olösligt material genom en propp av glasull och filtratet kylde. De erhållna kristallerna filtrerades och tvättades med kall diisopropyleter. Omkristallisation gav den rena produkten enligt detta exempel (smältpunkt 93-95°C).

På liknande sätt gav reaktion av motsvarande 2-amino-3-arylalkyloxipyridin (som kan syntetiseras från 2-amino-3-hydroxypyridin enligt förfarandena i Acta. Chem. Scand., 23, 1791 (1969)) och kloracetone följande imidazo [1,2-a] pyridiner:

8-(4-metoxibensyloxi-2-metyl-imidazo [1,2-a]pyridin,
sp. 178-180°C

2-metyl-8-(3-trifluormetylbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin,
sp. 79-80°C

8-(4-fluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a]pyridin,
sp. 137°C

8-(3,4-diklorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin
sp. 117-118°C och

8-(4-klorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin
sp. 149-151°C

Exempel 2.

8-bensyloxi-imidazo [1,2-a] pyridin-2-karboxylsyra-etyler
Etylbrompyruvat (19,8 g) i 25 ml 1,2-dimetoxietan sattes till 16,0 g 2-amino-3-bensyloxipyridin i 100 ml 1,2-dimetoxietan under 0,25 timmar. Efter en timme tillvaratogs den bildade fasta produkten genom filtrering och tvättades med 1,2-dimetoxietan och eter. Materialet upphettades därefter under återflöde i etanol. Efter kylning gjordes reaktionsblandningen basisk med 22 ml 15%-ig natriumhydroxidlösning. Den fasta produkten omkristalliserades ur etanol för erhållning av 8-bensyloxiimidazo [1,2-a] pyridin-

2-karboxylsyra-etylexer, smältpunkt 163-167°C.

På samma sätt gav reaktion av en motsvarande aminopyridin med etylbrompyruvat följande föreningar:

8-(4-metoxibensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin-2-karboxylsyra-etylexer,

8-(3-trifluormetylbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin-2-karboxylsyra-etylexer,

8-(4-fluorbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin-2-karboxylsyra-etylexer,

8-(3,4-diklorbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin-2-karboxylsyra-etylexer och

8-(2-fluorbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin-2-karboxylsyra-etylexer.

Exempel 3.

8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin

Steg A: Framställning av 3-klor-4-oxopentanonitril

I en enhalsad, treliters rundbottenad kolv infördes 1 liter dietyler (Et₂O) och 100 g 4-oxopentanonitril. Den magnetiskt omrörda lösningen kylades till 0-5°C, en droppe HCl/Et₂O tillsattes och 185 ml 97%-ig SO₂Cl₂, som i förväg kylts till 5-10°C, tillsattes på en gång. Isbadet avlägsnades och den blekt gröngula lösningen värmdes till 20±1°C under 5 minuter medelst ett hetvattenbad. Temperaturen hölls vid 20±1°C medelst ett kallvattenbad i 2,5 timmar. Den blekgula lösningen indunstades på en roterande indunstare i ett 30°C-vattenbad vid 80 mm vakuum och iakttogs noggrant. Nära slutet av avlägsnandet av lösningsmedlet och vid det ögonblick när den nästan färglösa återstoden började bli orange avlägsnades kolven hastigt och utspäddes med 1 liter kall Et₂O. 1 ml SO₂Cl₂ tillsattes och därefter omrördes 15 minuter och den orangefärgade lösningen utspäddes med 1 liter kall Et₂O.

Eterlösningen tvättades med 1 liter kall mättad NaHCO_3 -lösning, som i sin tur extraherades med 2 x 0,5 liter CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 avdunstades och återstoden löstes i 200 ml Et_2O och sattes till den bikarbonattvättade eterlösningen. Etern extraherades med 2 x 1 liter kall 10%-ig NaHSO_3 -lösningen och bortkastades.

Bisulfitlösningen kylades i ett isbad och 25%-ig NaOH tillsattes långsamt för erhållning av pH 7 (ungefär 100 ml), 100 g NaHCO_3 tillsattes för mättnad av lösningen och denna extraherades med 5 x 1 liter CH_2Cl_2 ; 25 g K_2CO_3 tillsattes åtföljt av extraktion med 1 liter CH_2Cl_2 och detta upprepades med ytterligare 25 g K_2SO_3 - 1 liter CH_2Cl_2 . De förenade extrakten torkades över MgSO_4 och indunstades för erhållning av en brunorange olja, som på basis av pmr bedömdes innehålla 3-Cl-isomer, 5-Cl-isomer, några okända föreningar samt CH_2Cl_2 .

Destillation av denna olja genom en mantlad 15 cm Vigreuxkolonn vid 0,3 mm Hg gav 3-klor-4-oxopentanonitril (kokpunkt 83-93°C).

Steg B: Framställning av titelföreningen

En lösning av 0,86 g 3-klor-4-oxopentanonitril, 0,92 g 2-amino-3-fenylmetoxypyridin och 0,5 ml trietylamin i 15 ml etanol omrördes 16 timmar och därefter koncentrerades den för avlägsning av trietylamin och etanol. Återstoden löstes i metylenklorid och tvättades med vatten. Metylenkloriden koncentrerades och kvarvarande olja löstes i 20 ml kokande acetonitril, filtrerades, kylades och behandlades med väteklorid/metanol under kylning för erhållning av 0,22 g av den önskade produkten (smältpunkt 163-164 °C)

Exempel 4.

8-(4-fluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin

Steg A: Framställning av 8-hydroxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin

En blandning av 2-amino-3-hydroxypyridin (1000 g) och kloraceton (845 g) i 7,57 liter etanol upphettades under återflöde i 20

timmar. Det mesta av etanolen avlägsnades genom destillation och kvarvarande material löstes i 7,57 liter vatten. Denna lösning extraherades fyra gånger med 1,2 liters andelar av diklormetan. De förenade extrakten tvättades med 1 liter vatten och denna förenades med vattenlösningen. Denna lösning inställdes därefter på pH 11,5-12 med 850 ml 50%-ig natriumhydroxid. Denna basiska lösning extraherades tre gånger med 1,2 liter diklormetan. De förenade diklormetanextrakten tvättades med 1 liter H₂O och denna sattes till den basiska lösningen. Denna lösning kylades på ett isbad och pH inställdes på 7 med 1,45 liter 6N klorvätesyra. Efter förvaring över natten tillvaratogs produkten, tvättades med vatten och torkades. Produkten omkristalliserades ur diklormetan/metanol för erhållning av intermedietet.

Steg B: Framställning av titelföreningen

Till en omrörd suspension under kväve av 15,0 g 8-hydroxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin (från steg A) i 150 ml dimetylformamid som hölls vid 0-5°C sattes 5,15 g 50%-ig dispersion av natriumhydrid i olja i portioner under 10 minuter. Blandningen omrördes i kyla under en halv timme och en brun lösning bildades. 15,3 g 5-fluorbensylklorid tillsattes och lösningen upprätthålls på ett ångbad i en halv timme. Lösningen uthålls på ett isbad och efter en halv timme blev lösningen brun. Denna lösning uthålls i 1,5 liter is/vatten under kraftig omröring och fällningen separerades genom sugfiltrering, tvättades och torkades för erhållning av 8-(4-fluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin (smältpunkt 137°C).

Användning av:

2-fluorbensylklorid,
4-klorbensylklorid,
3,4-diklorbensylklorid,
3-trifluormetylbensylklorid,

4-trifluormetylbensylklorid eller

4-metoxibensylbromid i stället för 4-fluorbensylklorid vid förfarandet ovan leder till bildning av:

8-(2-fluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin, sp. 98°C

8-(4-klorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin,
sp. 149-151°C

8-(3,4-diklorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin,
sp. 118°C

2-metyl-8-(3-trifluormetyl)-bensyloxi-imidazo [1,2-a] pyridin,
sp. 79-80°C

2-metyl-8-(4-trifluormetylbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin,
sp. 143-144°C

8-(2,6-dimetylbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin,

8-(4-metoxibensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin,
sp. 178-180°C

2-metyl-8-(2,4,6-trimetylbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin
sp. 160°C och

8-(2,6-difluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin.

Exempel 5.

8-bensylamino-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin

Steg A: Framställning av 2-amino-3-bensylamino-pyridin

En blandning av 2,3-diaminopyridin (45 g), etanol (500 ml), trietylamin (42 g) och bensylbromid (70,5 g) omrördes vid rumstemperatur i 3 dagar. Lösningsmedlet avdunstades i vakuum och återstoden fördelades mellan kloroform (500 ml) och vatten (400 ml). Det organiska skiktet separerades, filtrerades genom en kiselgelplugg och indunstades i vakuum. Återstoden triturerades med het klorbutan för erhållning av ett brunt pulver.

Steg B: Framställning av titelföreningen

2-amino-3-bensylamino-pyridin (17,6 g), som erhållits enligt steg A, 3-klor-4-oxopentanonitril (11,6 g) och metanol (500 ml)

omrördes tillsammans vid rumstemperatur i ungefär 1 dag. Metanolen avlägsnades därefter i vakuum och återstoden fördelades mellan 1N NaOH (350 ml) och etylacetat (500 ml) och det organiska skiktet separerades, torkades över Na_2CO_3 och indunstades. Kromatografering på kiselgel med användning av CHCl_3 gav en brun olja, som löstes i eter (700 ml). Klorvätehaltig eter tillsattes och HCl-saltet av den önskade produkten fälldes. Omkristallisation ur metanol gav det rena HCl-saltet, som omvandlades till den önskade produkten (smältpunkt 204-205°C).

Exempel 6.

8-bensyloxi-2-metoxikarbonyl-3-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin

Till en slöjig gul lösning av 2-amino-3-bensyloxipyridin (20 g) i 200 ml DME (dimetyletan) sattes en lösning av metyl-3-brom-2-oxo-butytrat (19,5 g) i 100 ml DME. Kolven spolades med kväve, förslöts och omrördes vid rumstemperatur i 43 timmar. Reaktionsblandningen filtrerades och den fasta substansen tvättades med eter (200 ml) varvid ett ljusbrunt pulver erhöles (smältpunkt 150°C). 34 g av detta intermediat löstes i 300 ml metanol, omrördes och därefter tillsattes en molekylsikt (typ 3A) (25 g) i form av tabletter. Blandningen upphettades under återflöde och N_2 i 20 timmar. Sikten (nu ett fint pulver) avfiltrerades och filtratet indunstades. Den fasta substansen behandlades med etylacetat och denna blandning koncentrerades nästan till torrhet. 300 ml eter tillsattes och blandningen omrördes några få minuter. Den fasta substansen avfiltrerades och tvättades med eter. Den såsom HBr-saltet erhållna produkten hade en smältpunkt av 147,5-149°C (sönderdelning).

Den fria basen erhöles genom fördelning av HBr-saltet mellan kloroform, eter och 10%-ig vattenlösning av NaHCO_3 . Ett något grått pulver erhålls, som triturerades med eter (100 ml), filtrerades och omkristalliserades ur etylacetat för erhållning av den rena produkten (smältpunkt 108,5-109,5°C).

Exempel 7.8-(2-fluorbensyloxi)-3-hydroximetyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] -
pyridin

Steg A: Framställning av 8-(2-fluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo-
[1,2-a] pyridin-3-karboxylsyraetylester

En blandning av 25,0 g 2-amino-3-(2-fluorbensyloxi)-pyridin, 20,5 g etyl-2-kloracetoacetat, 10,0 g natriumbikarbonat och 250 ml dimetoxietan upphettades under återflöde i 48 timmar. Ytterligare 5,0 g etyl-2-kloracetoacetat tillsattes och återflödeskokades under ytterligare 24 timmar åtföljt av ytterligare 5,0 g och återflödeskokning i ytterligare 66 timmar. Blandningen kylades och sugfiltrerades. De tillvaratagna fasta substanserna tvättades med tetrahydrofuran och de kombinerade filtratet och tvättvätskorna indunstades i vakuum för erhållning av en mörkfärgad olja. Hexan (200 ml) sattes till oljan under kraftig omröring och den bildade fällningen avfiltrerades. Till denna fasta substans sattes (under kraftig omröring) acetonitril (50 ml) och diisopropyleter (200 ml) och omröringen fortsattes i 0,5 timme. Den suspenderade fasta substansen avfiltrerades och kristalliserades ur acetonitril för erhållning av den önskade estern.

Användning av 2-amino-3-(4-metoxibensyloxi)-pyridin, 2-amino-3-(2-fenyletoxi)-pyridin, 2-amino-3-(4-fluorbensyloxi)-pyridin, 2-amino-3-(4-klorbensyloxi)-pyridin, 2-amino-3-(4-trifluor-metylbensyloxi)-pyridin, 2-amino-3-(2-pyridyl-metoxi)-pyridin och 2-amino-3-bensyloxi-pyridin i stället för 2-amino-3-(2-fluorbensyloxi)-pyridin och enligt väsentligen samma förfarande gav etylestrarna av följande föreningar:

8-(4-klorbensyloxi)-2-metylimidazo [1,2-a] pyridin-3-karboxylsyra,
8-(4-fluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a]
pyridin-3-karboxylsyra,
8-(4-metoxibensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-3-karboxyl-
syra,

2-metyl-8-(2-fenyletoxi)-imidazo [1,2-a] pyridin-3-karboxylsyra,
 2-metyl-8-(4-trifluormetylbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin-3-karboxylsyra,
 2-metyl-8-(2-pyridyl-metoxi)-imidazo [1,2-a] pyridin-3-karboxyl-syra och
 2-metyl-8-bensyloxi-imidazo [1,2-a] pyridin-3-karboxylsyra.

Steg B: Framställning av titelföreningen

Till en iskyld suspension av 1,56 g litiumaluminiumhydrid i 200 ml tetrahydrofuran (THF) sattes 15,0 g 8-(2-fluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-3-karboxylsyraetylester i portioner så att temperaturen upprätthålls under 10°C. Efter omröring vid 0-5°C i ytterligare en timme 22 tillsattes 1,6 ml vatten dropvis vid 0-10°C åtföljt av 1,6 ml 15%-ig vattenlösning av natriumhydroxid och därefter 4,8 ml vatten. Blandningen fick antaga rumstemperatur under omröring och sugfiltrerades därefter i en sintrad glastratt. De fasta substanserna i tratten tvättades noggrant med 200 ml het tetrahydrofuran och 4 x 150 ml het kloroform. Filtratet och tvättvätskorna kombinerades, indunstades i vakuum och den fasta återstoden kristalliserades ur acetonitril för erhållning av den önskade föreningen (smältpunkt 151-153°C).

Genom användning av de motsvarande imidazo [1,2-a] pyridin-3-karboxylsyraetylestrarna och enligt väsentligen samma förfarande som i steg B kunde följande föreningar erhållas:

8-(4-klorbensyloxi)-3-hydroximetyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] - pyridin, sp. 211-214°C

8- 4-fluorbensyloxi)-3-hydroximetyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] - pyridin,

3-hydroximetyl-8-(4-metoxibensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] - pyridin, sp. 181-185°C

3-hydroximetyl-2-metyl-8-(2-fenyletoxi)-imidazo [1,2-a] -

pyridin, sp. 162-163°C

8-bensyloxi-3-hydroximetyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin,
sp. 132-134°C

3-hydroximetyl-2-metyl-8-(4-trifluormetylbensyloxi)-imidazo-
[1,2-a] pyridin,

3-hydroximetyl-2-metyl-8-(2-pyridyl-metoxi)-imidazo [1,2-a]
pyridin, sp. 185-186°C

8-bensyloxi-3-hydroximetyl-2-trifluormetyl-imidazo [1,2-a]
pyridin, sp. 164-170°C.

Exempel 8.

3-cyanometyl-2-metyl-8-(fenylpropoxi)-imidazo [1,2-a] pyridin

En blandning av 5,3 g 2-amino-3-(3-fenylpropoxi)-pyridin, 3,2 g 3- klor-4-oxopentanonitril, 2,0 g natriumbikarbonat och 50 ml dimetoxietan upphettades under återflöde i 24 timmar och omrördes därefter vid rumstemperatur i 66 timmar. Lösningsmedlet avlägsnades i vakuum, den bruna återstoden upptogs i 100 ml metylklorid, filtrerades, torkades över kaliumkarbonat och indunstades i vakuum för erhållning av en brun gummiartad återstod. Återstoden kromatograferades på kiselgel med användning av först kloroform och därefter 1:1 kloroform/etylacetat. De tidiga eluaten kombinerades och indunstades och den erhållna återstoden kristalliserades ur isopropylalkohol/eter för erhållning av titelföreningen (smältpunkt 143-145°C).

Exempel 9.

8-bensyloxi-2-hydroximetyl-imidazo [1,2-a] pyridin

Till en iskyld suspension av 1,5 g litiumaluminiumhydrid i 150 ml tetrahydrofuran sattes 15,0 g 8-bensyloxi-imidazo [1,2-a] -pyridin-2- karboxylsyraetylester (framställd enligt exempel 2) i portioner så att temperaturen förblev under 10°C. Efter omröring vid 0-5°C i ytterligare en timme tillsattes 1,5 ml vatten droppvis vid 0-10°C, åtföljt av 1,5 ml 15%-ig vattenlösning av natriumhydroxid och därefter 4,5 ml vatten. Blandningen fick antaga rumstemperatur under omröring och sugfiltrerades därefter

i en sintrad glasträtt. De i tratten kvarblivna fasta substanserna tvättades noggrant med 4 x 200 ml het kloroform.

Filtratet och tvättvätskorna kombinerades och indunstades i vakuum för erhållning av titelföreningen (smältpunkt 138-140°C).

På liknande sätt gav reduktion av de estrar som erhållits enligt exempel 2 följande föreningar:

2-hydroximetyl-8-(4-metoxibensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin,
8-(4-fluorbensyloxi)-2-hydroximetyl-imidazo [1,2-a] pyridin,
2-hydroximetyl-8-(3-trifluormetylbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin,
8-(3,4-diklorbensyloxi)-2-hydroximetyl-imidazo [1,2-a] pyridin och
8-(2-fluorbensyloxi)-2-hydroximetyl-imidazo [1,2-a] pyridin.

Exempel 10.

8-bensyloxi-2-hydroximetyl-3-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin

Till en iskyld suspension av LiAlH_4 (1,03 g) i tetrahydrofuran (THF) (200 ml) sattes 8-bensyloxi-2-metoxikarbonyl-3-metyl-imidazo 1,2-a pyridin (13,3 g), som erhållits enligt exempel 6, i ett flertal portioner under 20 minuter. Temperaturen hölls under +8°C. När allt material tillsatts fortsattes omröringen under kylning i 30 minuter och därefter omrördes blandningen vid rumstemperatur i ytterligare en timme. Ytterligare 6 mg LiAlH_4 tillsattes och omröringen fortsattes i en timme.

Reaktionsblandningen kylades till 3°C och till den omrörda blandningen sattes först 1,09 ml vatten, därefter 1,63 ml av en 10% ig vattenlösning av NaOH och slutligen 3,27 ml vatten. Den erhållna blandningen omrördes i 5 minuter på isbadet och 5 minuter vid rumstemperatur och filtrerades sedan. Den fasta substansen tvättades med 2 x 100 ml het THF och tvättvätskorna sattes till det ursprungliga filtratet. Lösningen befriades från lösningsmedel för erhållning av ett brunt pulver, som triturerades i en timme i 150 ml CHCl_3 . Efter filtrering och tvättning erhöles en något

oren produkt (smältpunkt 172-175°C).

Exempel 11.

8-bensyloxi-2-klormetyl-3-imidazo [1,2-a] pyridin

Produkten från exempel 9 (9,35 g) suspenderades i 50 ml CHCl_3 . Den omrörda suspensionen kylades och en lösning av tionylklorid (8,3 g) i 5 ml CHCl_3 tillsattes under en tidsperiod av 5 minuter så att temperaturen hölls under 20°C. En ljusgrå uppslamning erhöles, som behandlades genom uthållning därav i en blandning av vattenhaltig NaHCO_3 (25 ml; 1,1M), is och CHCl_3 . Vatten, vattenlösning av NaHCO_3 och CHCl_3 tillsattes och den erhållna blandningen som bestod av ungefär 450 ml organisk fas och 500 ml vattenfas omrördes tills all fast substans upplöstes. Faserna separerades och den vattenhaltiga fasen extraherades med CHCl_3 . De kombinerade organiska faserna tvättades med saltlösning (2 x 300 ml), torkades över Na_2SO_4 och befriades från lösningsmedel för erhållning av en återstod, som triturerades i 100 ml eter. Filtrering och tvättning av den fasta substansen gav den önskade produkten (smältpunkt 163°C).

Exempel 12.

8-bensyloxi-3-dimetylaminometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin

I en enliters kolv införes 8-bensyloxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin (114 g) (från exempel 1B), dimetylaminhydroklorid, paraformaldehyd (15,23 g) och metanol (450 ml) och blandningen återflödeskokades under omröring i 1,5 timmar. Därefter kokades blandningen öppen för atmosfären i 3/4 timme. Efter kylning till rumstemperatur och behandling med koncentrerad klorvätesyra (45 ml) omrördes blandningen i 18 timmar, filtrerades och den tjocka vita fasta massan, som bildades, tvättades med metanol och 200 ml vattenfri eter och torkades. (Smältpunkt för hydrokloridsaltet av den önskade föreningen: 210-211°C.)

Genom reaktion av motsvarande imidazo [1,2-a] pyridinföreningar

med dimetylaminhydroklorid och paraformaldehyd på ett sätt som liknade det ovan angivna, erhöles följande föreningar:

3-dimetylaminometyl-8-(4-metoxi-bensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin, sp. 125-127°C

3-dimetylaminometyl-2-metyl-8-(3-trifluormetyl-bensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin, sp. 76-78°C

3-dimetylaminometyl-8-(4-fluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a]pyridin, sp. 108-109°C

8-(3,4-diklorbensyloxi)-3-dimetylaminometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin, sp. 103-104°C

3-dimetylaminometyl-2-metyl-8-(2-fenyletoxi)-imidazo [1,2-a] -pyridin, sp. 110-111°C

8-bensyloxi-3-dimetylaminometyl-imidazo [1,2-a] pyridin HCl-salt: sp. 192-194°C och motsvarande 2-hydroximetylanaloger därav (t.ex. 8-bensyloxi-3-dimetylaminometyl-2-hydroximetyl-imidazo [1,2-a] pyridin) sp. 140-143°C

Exempel 13.

8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin

Steg A: Framställning av 8-bensyloxi-3-dimetylamino-metyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-metjodid

8-bensyloxi-3-dimetylaminometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridinhydroklorid (1,325 g) från exempel 12, löstes i 4,5 liter hett vatten. Lösningen gjordes starkt basisk med 50%-ig NaOH-lösning. Den kyllda blandningen extraherades med diklormetan (3 x 1,5 liter) och de förenade extrakten tvättades med saltlösning (1,5 liter). Diklormetanextraktet koncentrerades på en roterande indunstare. Den kvarvarande oljan löstes i 2,5 liter etanol. Under omröring kylde lösningen och metyljodid (232 ml) tillsattes dropptvis under en tidsperiod av 1,5 timmar. Blandningen fick antaga rumstemperatur över natten under fortsatt omröring. Den vita fällningen tillvaratogs efter ungefär 18 timmars omröring, tvättades med 1,5 liter etanol och 3 liter eter.

Den erhållna produkten var färdig för användning vid steg B nedan.

Genom reaktion av de i exempel 12 erhållna 3-dimetylaminometyl-imidazo [1,2-a] pyridinerna med metyljodid enligt det ovan beskrivna förfarandet erhöles följande kvaternära salter:

3-dimetylaminometyl-8-(4-metoxi-bensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a]-pyridinmetjodid, sp. 159-160°C

3-dimetylaminometyl-2-metyl-8-(3-trifluormetyl-bensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin-metjodid, sp. 177-179°C

3-dimetylaminometyl-8-(4-fluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a]-pyridin-metjodid, sp. 200-201°C

8-(3,4-diklorbensyloxi)-3-dimetylaminometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-metjodid, sp. 224-231°C

3-dimetylaminometyl-2-metyl-8-(2-fenyletoxi)-imidazo [1,2-a] -pyridin- metjodid, sp. 125-126°C

8-bensyloxi-3-dimetylaminometyl-imidazo [1,2-a] pyridin-metjodid, sp. 185-189°C och

8-bensyloxi-3-dimetylaminometyl-2-hydroximetyl-imidazo [1,2-a] -pyridin-metjodid, sp. 162-166°C

Steg B: Framställning av titelföreningen

En blandning av metjodiden från steg A (1552 g) och natriumcyanid (310 g) i 8,4 liter dimetylformamid omrördes och upphettades på ett ångbad i en timme. Den mörkbruna reaktionsblandningen uthölldes i 30 liter isvatten och blandningen omrördes i en timme. Den bruna fasta produkten tillvaratogs, tvättades med kallt vatten och fick lufttorka. Detta material löstes i 3,8 liter het metanol och behandlades med klorvätgas tills starkt sur reaktion. Blandningen kylades och produkten tillvaratogs. Efter tvättning med metanol, acetonitril och slutligen med eter erhålls titelprodukten i form av hydrokloridsaltet.

Saltet suspenderades i vatten och gjordes starkt alkaliskt med 10%-ig natriumhydroxid. Produkten extraherades med diklormetan (3 x 2,5 liter) och de förenade extrakten koncentrerades på en roterande indunstare. Återstoden löstes i 3,6 liter het acetonitril och den erhållna lösningen filtrerades genom en glasullsplugg och filtratet kyldes över natten. Den önskade produkten tvättades därefter med kall acetonitril (smältpunkt 163-166°C).

Tillämpning av detta förfarande på de kvaternära salterna som anges under exempel 13A och med användning av ett lämpligt lösningsmedel, såsom dimetylformamid, dimetylsulfoxid, etanol, etc., framställs följande föreningar:

3-cyanometyl-8-(4-metoxibensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin,

3-cyanometyl-2-metyl-8-(3-trifluormetylbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin,

3-cyanometyl-8-(4-fluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin,

3-cyanometyl-8-(3,4-diklorbensyloxi)-2-metyl-8-(2-fenyletoxi)-imidazo [1,2-a] pyridin,

8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-hydroximetyl-imidazo [1,2-a] pyridin och

8-bensyloxi-3-cyanometyl-imidazo [1,2-a] pyridin.

Exempel 14.

3-klormetyl-8-(2-fluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin

En blandning av 8-(2-fluorbensyloxi)-3-hydroximetyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin från exempel 7 (1 g) och fosforylklorid (15 ml) upphettades under återflöde i en timme. Överskott av fosforylklorid avdestillerades i vakuum och återstoden löstes i het klorvätehaltig etanol och blandningen filtrerades för erhållning av titelföreningen såsom hydrokloridsaltet.

Genom reaktion av andra 3-hydroximetyl-imidazo [1,2-a] pyridiner framställda enligt exempel 7, enligt väsentligen samma betingelser som beskrivits ovan erhöles hydrokloridsalterna av följande 3-klormetyl-föreningar:

8-(4-klorbensyloxi)-3-klormetyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin,
 3-klormetyl-8-(4-fluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin,
 3-klormetyl-8-(4-metoxibensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a]
 pyridin,
 3-klormetyl-2-metyl-8-(2-fenyletoxi)-imidazo [1,2-a] pyridin,
 8-bensyloxi-3-klormetyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin,
 3-klormetyl-2-metyl-8-(4-trifluormetylbensyloxi)-imidazo
 [1,2-a] pyridin,
 3-klormetyl-2-metyl-8-(2-pyridylmetoxi)-imidazo [1,2-a] pyridin
 och
 8-bensyloxi-3-klormetyl-2-trifluormetyl-imidazo [1,2-a] pyridin.

Exempel 15.

3-cyanometyl-8-(2-fluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyri-
din

En blandning av 3-klormetyl-8-(2-fluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-hydroklorid från exempel 14 (1,3 g), kaliumcyanid (1,6 g) och dimetylsulfoxid (20 ml) omrördes vid rumstemperatur i 16 timmar.

Blandningen uthöllades i 200 ml kallt vatten och extraherades med 2 x 150 ml diklormetan, de förenade organiska extrakten torkades över kaliumkarbonat, blandningen filtrerades och filtratet indunstades i vakuum. Den flytande återstoden kromatograferades på kiselgel (30 g) och eluering med etylacetat/diklormetan, varvid fraktioner innehållande produkten indunstades i vakuum och återstoden kristalliserades ur acetonitril för erhållning av den önskade föreningen (smältpunkt 172-173°C). På liknande sätt och med användning av de olika 3-klormetyl-imidazo [1,2-a] pyridinerna som erhållits enligt exempel 14,

framställdes följande 3-cyanometyl-föreningar:

8-(4-klorbensyloxi)-3-cyanometyl-3-metyl-imidazo [1,2-a] -
pyridin, sp. 185-186°C
3-cyanometyl-8-(4-fluorbensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] -
pyridin, sp. 200-201°C
3-cyanometyl-8-(4-metoxibensyloxi)-2-metyl-imidazo [1,2-a] -
pyridin, sp. 159-160°C
3-cyanometyl-2-metyl-8-(2-fenyletoxi)-imidazo [1,2-a] pyridin,
sp. 125-126°C
8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin,
sp. 163-166°C
3-cyanometyl-2-metyl-8-(4-trifluormetylbensyloxi)-imidazo
[1,2-a] pyridin, sp. 180-181°C
3-cyanometyl-2-metyl-8-(2-pyridylmetoxi)-imidazo [1,2-a] pyridin,
sp. 123-126°C
8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-trifluormetyl-imidazo [1,2-a] pyridin.

Exempel 16.

8-bensyloxi-2-klormetyl-imidazo [1,2-a] pyridin

En blandning av 8-bensyloxi-2-hydroximetyl-imidazo [1,2-a] -
pyridin (2 g) och fosforylklorid (10 ml) upphettades på ett
ångbad i en timme. Överskott av fosforylklorid avdestillerades i
vakuum, den fasta återstoden triturerades med acetonitril och
blandningen filtrerades för erhållning av titelprodukten såsom
hydrokloridsaltet.

På väsentligen samma sätt och med användning av de 2-hydroxi-
metylföreningar som erhållits enligt exempel 9 erhöles följande
2-klormetyl-imidazo [1,2-a] pyridin-hydrokloridsalter:

2-klormetyl-8-(4-metoxibensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin,
2-klormetyl-8-(4-fluorbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin,
2-klormetyl-8-(3-trifluormetylbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin,
2-klormetyl-8-(2,3-diklorbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin och

2-klormetyl-8-(2-fluorbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin.

Exempel 17.

8-bensyloxi-2-cyanometyl-imidazo [1,2-a] pyridin

En blandning av 1,79 g 8-bensyloxi-2-klormetyl-imidazo- [1,2-a] pyridin, 0,90 g natriumcyanid och 15 ml dimetylformamid upphettades på ett ångbad i 1,5 timmar. Blandningen kylades och indunstades i vakuum, återstoden upptogs i kloroform (50 ml) och filtrerades genom en kudde av kiselgel, filtratet indunstades i vakuum och återstoden omkristalliserades ur acetonitril för erhållning av titelföreningen (smältpunkt 148-150°C).

På liknande sätt gav reaktion av motsvarande klormetylimidazo- [1,2-a] pyridiner från exempel 16 med en alkalimetallcyanid i ett lämpligt lösningsmedel följande föreningar:

2-cyanometyl-8-(4-metoxibensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin,

2-cyanometyl-8-(4-fluorbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin,

2-cyanometyl-8-(3-trifluormetylbensyloxi)-imidazo [1,2-a] -
pyridin,

2-cyanometyl-8-(2,3-diklorbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin,
och

2-cyanometyl-8-(2-fluorbensyloxi)-imidazo [1,2-a] pyridin.

Exempel 18.

8-bensyloxi-3-cyanometyl-imidazo [1,2-a] pyridin-2-metyl-N,N-
dimetylglycinat

Till en iskyld blandning av 8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-hydroxi-
metyl-imidazo [1,2-a] pyridin (5 g), som erhållits enligt exempel
13, trietylamin (2,6 ml) och tetrahydrofuran (100 ml) sattes
droppvis under en timme en lösning av dimetylglycyklorid
(2,1 g) i tetrahydrofuran (15 ml) och blandningen omrördes ytter-
ligare en timme under det att kolven fick antaga rumstemperatur.
Lösningssmedel avdunstades i vakuum, återstoden löstes i
500 ml kloroform och tvättades med 2 x 200 ml kall mättad vat-

tenlösning av natriumbikarbonat. Det tvättade organiska extraktet indunstades i vakuum och återstoden omkristalliserades ur acetonitril/toluen för erhållning av titelföreningen (smältpunkt 135-137°C).

Exempel 19.

8-bensyloxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-3-(2-butanonitril)

En blandning av 11,1 g 8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metyl- [1,2-a] -pyridin, 4,36 g brometan, 9,1 g bensyltrietylammoniumklorid, 0,2 mol 50%-ig natriumhydroxidlösning och 200 ml diklormetan omrördes i 48 timmar, tvättades två gånger med saltlösning och indunstades i vakuum. Återstoden löstes i 50 ml diklormetan, omrördes och behandlades långsamt med 250 ml etylacetat. Efter filtrering behandlades lösningen med träkol, filtrerades och indunstades i vakuum och kromatograferades på kiselgel med metanol/diklormetan-eluering och kristallisation ur isopropyleter gav den önskade produkten (smältpunkt 134-136°C).

Exempel 20.

8-bensyloxi-3-(2-hydroxietyl)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin

En lösning av 26 g 8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] -pyridin, 50 ml 15%-ig natriumhydroxidlösning, 100 ml vatten och 100 ml etanol upphettades vid återflöde i 6 timmar. Reaktionsblandningen destillerades tills 100 ml destillat tillvaratagits. Den vattenhaltiga andelen tvättades två gånger med diklormetan och behandlades därefter med 6N klorvätesyra till pH 6. Filtrering gav 8-bensyloxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-3-ättiksyra. 2,0 g av denna syra sattes till 1 g litiumaluminiumhydrid i 100 ml tetrahydrofuran och omrördes i 5 timmar vid rumstemperatur. Reaktionsblandningen behandlades med 1 ml vatten, 1 ml 15%-ig natriumhydroxidlösning och därefter med 3 ml vatten. Filtrering av salterna och indunstning av filtratet gav titelprodukten efter omkristallisation ur acetonitril (smältpunkt 134-138°C).

Exempel 21.

[8-bensyloxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-3-yl-metyl] -N,N-dimetylkarbamat

En blandning av natriumhydrid (0,26 g) och 8-bensyloxi-3-hydroximetyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin (2,7 g) i dimetylformamid (15 ml) upphettades på ett ångbad i 4 minuter. Dimetylkarbamoylklorid (1,2 ml) tillsattes och blandningen omrördes i 2,75 timmar. Vatten (125 ml) tillsattes och den fasta produkten tillvaratogs och omkristalliserades ur etanol för erhållning av titelföreningen (smältpunkt 123-125°C).

Exempel 22.

8-bensyltio-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin

Steg A: Framställning av N,N-dimetyl-(2-metyl-imidazo [1,2-a] -pyridin-8-yl)-tiokarbamat

Till en iskyld lösning av 13,0 g 86%-ig kaliumhydroxid i 160 ml vatten sattes 29,6 g 8-hydroxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin och blandningen omrördes 0,5 timme vid 0-5°C. Därtill sattes dropptvis under en timme en lösning av 33,0 g dimetyltiokarbamoylklorid i 80 ml tetrahydrofuran. Blandningen fick antaga rumstemperatur, omrördes ytterligare 0,25 timme, kylades till 5°C och sugfiltrerades för erhållning av en gul fast substans. Denna substans löstes i kloroform (1 liter), torkades över kaliumkarbonat, behandlades med träkol, filtrerades genom en kudde av kiselgel och filtratet indunstades i vakuum. Den viskösa bruna återstoden löstes i 1,5 liter kokande toluen och lösningen koncentrerades i vakuum till 125 ml och fick svalna. De avsatta kristallerna separerades genom filtrering och omkristalliserades ur toluen för erhållning av N,N-dimetyl-(2-metylimidazo [1,2-a] pyridin-8-yl)-tiokarbamat.

Steg B: Framställning av N,N-dimetyl-(2-metyl-imidazo [1,2-a] -pyridin-8-yl)-karbamotioat

I en 250 ml trehalsad kolv försedd med termometer, återflödeskylare och en adapter för tillsats av fasta substanser, innehållande 13,0 g N,N-dimetyl-(2-metylimidazo[1,2-a] pyridin-8-yl)-tiokarbamat, infördes 150 ml difenyleter och anordningen spolades med kväve. Under det att ett långsamt flöde av kväve fördes därigenom upphettades kolven. När difenyletern nått 240°C tillsattes N,N-dimetyl-(2-metylimidazo[1,2-a] pyridin-8-yl)-tiokarbamatet på en gång från adaptern för tillsats av fast substans och blandningen upphettades under återflöde i 0,75 timmar. Blandningen kylades till 50°C, uthålldes långsamt i 850 ml hexan under omröring och därefter kylades blandningen till 16°C och hölls vid denna temperatur i 16 timmar. Blandningen filtrerades och de fasta substanserna kristalliserades ur acetonitril för erhållning av N,N-dimetyl-(2-metylimidazo[1,2-a] pyridin-8-yl)karbamotioat.

Steg C: Framställning av 8-bensyltio-2-metyl-imidazo[1,2-a] pyridin

En blandning av 10,0 g N,N-dimetyl-(2-metylimidazo[1,2-a] pyridin-8-yl)-karbamotioat, 3,0 g 85%-ig kaliumhydroxid och 250 ml etanol upphettades under återflöde i 24 timmar under det att en kvävgasatmosfär upprätthålls i anordningen. Blandningen fick svalna till rumstemperatur. Till den så erhållna tiolen sattes bensylklorid (6,9 g) och blandningen omrördes vid rumstemperatur i 16 timmar. Lösningsmedlet indunstades i vakuum, återstoden upptogs i 300 ml kloroform och tvättades med 75 ml vatten. Det organiska skiktet separerades och torkades över kaliumkarbonat, filtrerades och filtratet indunstades i vakuum. Återstoden omkristalliserades ur acetonitril för erhållning av den önskade föreningen.

Steg D: Framställning av 8-bensyltio-3-dimetylamino-metyl-2-metyl-imidazo[1,2-a] pyridin

En blandning av 10,3 g 8-bensyltio-2-metyl-imidazo [1,2-a] -pyridin, 2,75 g dimetylaminhydroklorid, 1,15 g paraformaldehyd och 75 ml etanol upphettades under återflöde i 2 timmar och omrördes därefter 16 timmar vid rumstemperatur. Blandningen indunstades i vakuum och återstoden löstes i 250 ml vatten. Lösningen gjordes basisk med 10%-ig vattenlösning av natriumhydroxid, mättades med natriumklorid och extraherades med kloroform (3 x 250 ml). De förenade extrakten torkades över kaliumkarbonat, filtrerades, filtratet indunstades i vakuum och återstoden triturerades med eter och filtrerades för erhållning av den önskade produkten.

Steg E: Framställning av 8-bensyltio-3-dimetylaminometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-metjodid

En lösning av 3,2 g 8-bensyltio-3-dimetylaminometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin, 50 ml etanol, 50 ml aceton och 0,64 ml jodmetan omrördes vid rumstemperatur i 18 timmar. Den erhållna blandningen indunstades i vakuum för erhållning av den önskade metjodiden.

Steg F: Framställning av slutföreningen

En blandning av 4,4 g 8-bensyltio-3-dimetyl-aminometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-metjodid, 1,6 g finpulveriserad natriumcyanid och 40 ml dimetylformamid upphettades på ett ångbad i 0,75 timme och den erhållna blandningen uthölls i 400 ml vatten. Fällningen separerades genom sugfiltrering, torkades och omkristalliserades ur etylacetat/hexan för erhållning av 8-bensyltio-3-cyanometyl-2-metylimidazo [1,2-a] pyridin.

Exempel 23.

8-bensylsulfinyl-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin

Till en iskyld, omrörd lösning av 8-bensyltio-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin (4,8 g) i 50 ml diklormetan sattes

i små portioner under en kvarts timme 3,35 g 85%-ig 3-klorperoxibensoesyra och blandningen omrördes ytterligare 0,25 timme vid 0°C. Blandningen sugfiltrerades kall, filtratet utspäddes till 200 ml med kloroform och lösningen tvättades med 100 ml 10%-ig vattenlösning av natriumbisulfit och 2 x 75 ml 5%-ig vattenlösning av natriumbikarbonat. Det organiska extraktet indunstades i vakuum och återstoden kristalliserades ur toluen för erhållning av titelföreningen (smältpunkt 183-185°C).

Exempel 24.

8-bensylsulfonyl-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin
Till en iskyld, omrörd lösning av 8-bensylsulfinyl-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin (4,8 g) i 50 ml diklormetan sattes i portioner under en kvarts timme 3,35 g 85%-ig 3-klorperoxibensoesyra. Blandningen värmdes till rumstemperatur, ytterligare 3,35 g 85%-ig 3-klorperoxibensoesyra tillsattes i portioner under 10 minuter och den erhållna blandningen omrördes 1/2 timme vid rumstemperatur och upphettades därefter under återflöde i 2 minuter. Blandningen utspäddes till 250 ml med kloroform, tvättades med 125 ml kall 20%-ig vattenlösning av natriumsulfit och 2 x 200 ml kall 5%-ig vattenlösning av natriumbikarbonat och torkades därefter över kaliumkarbonat. Lösningen uthölls i en kolonn av kiselgel (50 g) packad i kloroform och eluerades med etylacetat/kloroform. De fraktioner som innehåll produkten indunstades i vakuum och återstoden kristalliserades ur acetonitril för erhållning av den önskade föreningen (smältpunkt 200-201°C).

Exempel 25.

8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metylthiometyl-imidazo [1,2-a] pyridin
En lösning av 25 ml metantiole i 125 ml 2-propanol behandlades med 4,0 g 8-bensyloxi-2-klorometyl-3-cyanometyl-imidazo [1,2-a] -pyridin och 4,3 ml 3N NaOH-lösning och blandningen omrördes i 3 timmar. Lösningsmedlet avlägsnades i vakuum och den erhållna återstoden omkristalliserades ur etylacetat/hexan för erhållning

av titelföreningen (smältpunkt 107°C).

Exempel 26.

8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metylsulfinylmetyl-imidazo [1,2-a] -
pyridin

En lösning av 1,34 g 8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metyltiometyl-imidazo [1,2-a] pyridin kylades till 0°C och behandlades med 0,9 g m-klorperoxibensoesyra (85 % renhet) i små portioner under 15 minuter. Lösningen utspäddes med CHCl₃, tvättades successivt med 5%-ig vattenlösning av natriumbisulfit, 5%-ig vattenlösning av kaliumkarbonat samt saltlösning, torkades över kaliumkarbonat och indunstades i vakuum. Återstoden kromatograferades på kiselgel (60 g) och eluerades med 1:1 metylenklorid/tetrahydrofuran. Fraktioner innehållande den önskade produkten kombinerades och indunstades och återstoden kristalliserades ur tetrahydrofuran/etyleter för erhållning av titelföreningen (smältpunkt 145-147°C).

Exempel 27.

8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metylsulfonylemetyl-imidazo [1,2-a] -
pyridin

En lösning av 1,76 g 8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metyltiometyl-imidazo [1,2-a] pyridin kylades till 0°C och behandlades med 2,3 g m-klorperoxibensoesyra (85 % renhet) och fick anta rumstemperatur under omröring under 1/2 timme. Blandningen kylades därefter till 0°C och sugfiltrerades. Filtratet tvättades successivt med 5%-ig vattenlösning av natriumbisulfit, 5%-ig vattenlösning av kaliumkarbonat och saltlösning, torkades över kaliumkarbonat och indunstades i vakuum. Återstoden kristalliserades ur acetonitril/2-propyleter för erhållning av titelföreningen (smältpunkt 163-164°C).

Exempel 28.

3-cyanometyl-2-metyl-8-(2-tienylmetoxi)-imidazo [1,2-a] pyridin

En blandning av 2-amino-3-(2-tienylmetoxi)-pyridin (5,35 g),

3-klor-4-oxopentanonitril (4,5 g) och trietylamin omrördes tillsammans i etanol och upphettades under återflöde i 27 timmar. Lösningsmedlet avdunstades i vakuum och återstoden fördelades mellan CH_2Cl_2 (100 ml) och 15 % K_2CO_3 (30 ml). Det organiska skiktet separerades, tvättades med 15 % K_2CO_3 (2 x 30 ml) och torkades (Na_2SO_4). Lösningsmedlet avdunstades i vakuum och återstoden omkristalliserades ur acetonitril för erhållning av titelföreningen (smältpunkt 155-157°C).

Exempel 29.

8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin

3-cyanometyl-8-hydroxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin (1,0 g) löstes i DMF (25 ml) och natriumhydrid (0,26 g, 50 % i o.e.) tillsattes. Blandningen omrördes vid rumstemperatur i 30 minuter och därefter tillsattes bensylklorid (0,7 g) och omrörning fortsattes i 3 timmar under upphettning till 60°C. Lösningsmedlet avdunstades i vakuum, återstoden fördelades mellan kloroform och vatten, det organiska skiktet separerades, torkades (MgSO_4) och indunstades i vakuum. Återstoden omkristalliserades ur acetonitril för erhållning av titelföreningen (smältpunkt 163-166°C).

Exempel 30.

8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin

En suspension av 8-bensyloxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-3-acetamid (3 g) i dioxan kylades till 5-10°C. Till suspensionen sattes under en tidsperiod av 5 minuter en lösning av trifluorättiksyraanhydrid (6 g) i dioxan. Blandningen hölls kall och omrördes i 30 minuter. Därefter fick blandningen antaga rumstemperatur och kylades i ytterligare 4 timmar. Blandningen utspäddes därefter med isvatten och fällningen avfiltrerades. Efter omkristallisation ur etylacetat erhöles den önskade föreningen (smältpunkt 163-166°C).

Exempel 31.8-bensyloxi-2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo [1,2-a] pyridin

Steg A: Framställning av 8-hydroxi-2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo [1,2-a] pyridin-hydroklorid

En blandning av 8-bensyloxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin (5,9 g), 6,1N HCl (4,2 ml), 10 % palladium på kol (5,9 g) och 240 ml etanol hydrogenerades under ett vätgastryck av ungefär 3,5 kp/cm² i 22 timmar vid rumstemperatur, varefter ytterligare 2 g färsk katalysator tillsattes och hydrogeneringen fortsattes under ytterligare 45 timmar. Efter filtrering och avdunstning av lösningsmedlet vid förminskat tryck erhöles titelföreningen såsom en blekgul fast substans med smältpunkten 140-152°C.

Steg B: Framställning av 8-bensyloxi-2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo [1,2-a] pyridin

Föreningen från steg A (3,49 g) suspenderades i N,N-dimetylformamid (25 ml) och kalium-t-butoxid (2,18 g) tillsattes. Blandningen omrördes i 5 minuter vid isbadstemperatur och 10 minuter vid rumstemperatur, varefter blandningen åter kylades till isbadstemperatur.

Denna reaktionsblandning (som innehåller den fria basen från föreningen från steg A) sattes stegvis till en iskyld, omrörd suspension av 1,02 g av en 50%-ig dispersion av natriumhydrid. Den erhållna blandningen omrördes 30 minuter på ett is/vattenbad. Till denna kalla suspension (som innehåller alkoxiden av föreningen från steg A) sattes en lösning av bensylklorid (2,48 g) i DMF. Den erhållna blandningen omrördes i ett isbad under 5 minuter, vid rumstemperatur under 5 minuter och därefter i ett upphettningsbad vid 85-90°C i 1,5 timmar. Lösningsmedlet avdunstades vid förminskat tryck. Till återstoden sattes vatten och blandningen extraherades tre gånger med en 1:1-blandning av metylenklorid och eter. De förenade extrakten tvättades med

saltlösning, torkades över Na_2SO_4 och lösningsmedlet avdunstades vid förminskat tryck. Den oljeartade återstoden kromatograferades på kiselgel med användning av en 1:1-blandning av aceton och metylenklorid såsom elueringsmedel. Titelföreningen erhålls såsom en gul olja med följande PMR-spektrum (DMSO-d_6): δ 2,08 (3H, s); 1,7-2,2 (4H, m); 3,65-4,1 (2H, m); 4,42 (1H, deformationad triplett); 4,70 (2H, s); 6,73 (1H, s); 7,30 (SH, s).

Exempel 32.

8-bensyloxi-3-dimetylaminometyl-2-metyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2-a] pyridin

En blandning bestående av produkten från exempel 31 (1,52 g), dimetylaminhydroklorid (565 mg), paraformaldehyd (238 mg) och etanol (10 ml) återflödeskokades i 4 timmar. Efter kylning till rumstemperatur avdunstades lösningsmedlet under förminskat tryck. Återstoden löstes i kloroform, lösningen tvättades fyra gånger med 5%-ig vattenlösning av kaliumkarbonat, torkades över Na_2SO_4 och därefter avdunstades lösningsmedlet på en roterande indunstare. Återstoden kromatograferades på kiselgel, eluerades med aceton för erhållning av titelföreningen (smältpunkt $68-70^\circ\text{C}$).

Exempel 33.

8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2-a] pyridin

Steg A: Framställning av 8-bensyloxi-3-dimetylaminometyl-2-metyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2-a] pyridin-metjodid

Till en lösning av 8-bensyloxi-3-dimetylaminometyl-2-metyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2-a] pyridin (2,56 g) i aceton (35 ml) sattes en lösning av metyljodid (1,22 g) i aceton (2 ml). Den erhållna lösningen omrördes i 16 timmar vid rumstemperatur. Lösningsmedlet avdunstades därefter på en roterande indunstare och de sista spåren (av lösningsmedel) avlägsnades under högvakuum. Den så erhållna titelföreningen

utgjorde ett hygroskopiskt pulver med ett mycket brett smältintervall och uppvisade följande PMR-spektrum (DMSO- d_6): $\delta \sim 2,0$ (4H, m); 2,25 (3H, s); 3,05 (9H, s); 3,8-4,2 (2H, m); 4,55 (2H, bred singlett) (3-CH₂-N $\leftarrow$ och H₈); 4,75 (2H, s); 7,30 (5H, bred singlett).

Steg B: Framställning av titelföreningen

Föreningen från steg A (3,3 g) och kaliumcyanid (1,22 g) sattes till dimetylformamid (30 ml) och blandningen omrördes vid 90°C i 90 minuter. Lösningsmedlet avlägsnades under förminskat tryck och återstoden löstes i en blandning av kloroform och vatten. Skikten separerades och den vattenhaltiga fasen extraherades tre gånger med kloroform. Kloroformfraktionerna kombinerades, tvättades med saltlösning, torkades över Na₂SO₄ och indunstades på en roterande indunstare. Återstoden kromatograferades på kiselgel, eluerades med en 1:1-blandning av aceton och metylenklorid och titelföreningen tillvaratogs (smältpunkt 131,5-134,5°C).

Exempel 34.

3-cyanometyl-2-metyl-8-fenoxi-imidazo [1,2-a] pyridin

En blandning av 8-hydroxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin (14,8 g) och brombensen (15,7 g) och kopparoxid (1,0 g) i dimetylacetamid upphettades under återflöde i 48 timmar. Lösningsmedlet avlägsnades genom destillation och återstoden suspenderades i diklormetan, tvättades med 10%-ig natriumhydroxidlösning och diklormetanen avdunstades för erhållning av 2-metyl-8-fenoxi-imidazo [1,2-a] pyridin. Behandling av denna förening enligt exemplen 12 och 13 gav den önskade produkten.

Exempel 35.

8-bensyloxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-3-(3-propanonitril)

En lösning av 3-(8-bensyloxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] -

pyridylmetyl)-t-butylcyanoacetat (8 g) och p-toluensulfonsyra-hydrat (0,5 g) i diklormetan (30 ml) indunstades i vakuum. Återstoden upphettades på ett oljebad, hölls vid 145-150°C i 5,5 timmar, löstes i diklormetan (100 ml) och tvättades med 5%-ig natriumhydroxidlösning. Avdunstning av diklormetanen och kromatografering på kiselgel av återstoden (eluering med metanol/diklormetan) gav den önskade produkten, som efter omkristallisation ur etylacetat hade smältpunkten 130-131°C.

Exempel 36.

8-bensyloxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin-3-acetamid

En blandning av 8-bensyloxi-3-(2-cyanoetyl)-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin (6 g), 15%-ig NaOH (10 ml), H₂O (50 ml) och metanol (30 ml) återflödeskokades i 3 timmar. Metanolen avlägsnades i vakuum och den fasta fällningen filtrerades och tvättades med vatten. Omkristallisation ur metanol gav den önskade amiden (smältpunkt 219-221°C).

Exempel 37.

8-bensyloxi-2-metyl-imidazo [1,2-a] -3-tioacetamid

En omrörd blandning av 8-bensyloxi-3-cyanometyl-2-metyl-imidazo [1,2-a] pyridin (1 g) och torr pyridin (2 ml) hölls under kväve och kylades till -20°C. H₂S bubblades in i blandningen i 10 minuter och trietylamin (0,5 ml) tillsattes och reaktionskolven förseglades. Blandningen fick antaga rumstemperatur och omrördes över natten. Därefter uthölls blandningen i 25 ml kallt vatten under omröring och den bildade fällningen sugfiltrerades och torkades. Den fasta substansen löstes i DMF (3 ml) på ett ångbad och H₂O (3 ml) tillsattes. Efter kylning avfiltrerades fällningen (smältpunkt 190-192°C).

Det är uppenbart att en fackman kan genom att tillämpa lämpliga förfaranden bland de som exemplifierats ovan framställa samtliga ytterligare föreningar som faller inom ramen för uppfinningen, t.ex. de som definieras i tabellen nedan.

Tabell

R ₂	R ₃	X	Z-T-Ar	sp. °C
-CH ₃	-CH ₂ -O-CO-CH ₃	H	bensyloxi	133-136
-CO-O-C ₂ H ₅	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	bensyloxi	108-114
-CH ₃	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	2-pyridyl-metoxi	3 HCl salt 208-211
-CH ₃	-CH(OH)-CH ₃	H	bensyloxi	152-153
-CH ₃	-CH ₂ OH	H	3,4-diklorbensyloxi	198-200
-CH ₃	-CH ₂ OH	H	4-t-butylbensyloxi	188-190
-CH ₃	-CH ₂ OH	H	3-trifluormetyl- bensyloxi	144-147
-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ -CN	H	bensyloxi	102-104
-CH ₃	-CH ₂ -O-CO-C(CH ₃) ₃	H	bensyloxi	145-147
-CH ₃	H	H	bensylio	154-156
-CH ₃	H	H	2-fenyletoxi	114-119
-CH ₃	-CH ₃	H	bensyloxi	HB salt 199-200
-CH ₃	H	H	2-fenyletyl	HCl salt 175-177
-CH ₃	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	bensylio	101-102
-CH ₃	-CH(CH ₃)-CN	H	bensyloxi	HCl salt 188-189
-CH ₃	-CH ₂ CN	H	4-t-butylbensyloxi	162-164
-C(CH ₃) ₃	H	H	bensyloxi	158-159
-CH ₃	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	4-trifluormetyl- bensyloxi	137-138
-CH ₃	H	H	4-t-butylbensyloxi	110-112
-CH ₃	-CH ₂ CN	H	1-fenyletoxi	132-134
-CH ₃	-CH ₂ CN	H	fenyletyl	HCl salt 249-251
-CH ₃	-CH ₂ CN	-(5)CH ₃	bensyloxi	218-220
-CH ₃	H	H	2,4,6-trimetyl- bensyloxi	160
-CH ₃	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	2,4,6-trimetyl- bensyloxi	132-133
-CH ₃	-CH ₂ OH	H	fenyletyl	117-119

R ₂	R ₃	X	Z-T-Ar	sp. °C
-CH ₃	-CH ₂ CN	H	2,4,6-trimetyl- bensyloxi	244-247
-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	bensyloxi	87-89
-CH ₂ -O-CO-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CN	H	bensyloxi	135-138
-CH ₂ OH	H	H	bensyloxi	138-140
-CH ₃	H	H	2-pyridyl-metoxi	2HCl 213
-CH ₃	-CH ₂ CN	H	2-pyridyl-metoxi	161-162
-CH(CH ₃) ₂	H	H	bensyloxi	82-84
-CH ₃	-CH ₂ CN	H	4-metylsulfonyl- bensyloxi	206-208
-CH ₃	-CH ₂ CN	H	4-pyridyl-metoxi	180-183
-CH ₃	-CH ₂ CN	-(6)Cl	bensyloxi	229-232
-CH ₂ -CH ₃	H	H	bensyloxi	97-99
-CH ₂ -CH ₃	CH ₂ CN	H	bensyloxi	154-156
2-pyridyl	H	H	bensyloxi	178-183
fenyl	H	H	bensyloxi	133-135
p-metylsulfo- nylfenyl	H	H	bensyloxi	142
p-metylsulfo- nylfenyl	CH ₂ CN	H	bensyloxi	149 (sönd.)
-CH ₂ Br	H	H	bensyloxi	250
-CH ₃	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	4-cyanobensyloxi	110-115
-CH ₃	H	H	4-cyanobensyloxi	129-170
-CH ₃	CH ₂ CN	H	4-cyanobensyloxi	185-187
-CH ₃	-CH ₂ -CS-NH ₂	H	bensyloxi	190-192
-CH ₃	-CH ₂ -CO-NH ₂	H	bensyloxi	219-221
-CH ₃	-CH ₂ -O-C ₂ H ₅	H	bensyloxi	94-96
-CH ₃	-CH(CH ₃)-O-CH ₃	H	bensyloxi	122-168
-CH ₃	-CH ₂ -CO-N(CH ₃) ₂	H	bensyloxi	165-167
-CH ₃	N,N-pentametylen- karboximetyl	H	bensyloxi	119-121

R ₂	R ₃	X	Z-T-Ar	sp.°C
-CH ₃	-CH ₂ -O-CH ₃	H	bensyloxi	106-108,5
-CH ₃	3-morfolinokarboximetyl	H	bensyloxi	153,5-156
-CH ₃	fenyloximetyl	H	bensyloxi	126-128
-CH ₃	-CH ₂ -CS-N(CH ₃) ₂	H	bensyloxi	199-201
-CH ₃	-CH ₂ -CN	H	fenylpropyloxi	143-145
-CH ₃	-CH ₃	H	bensylamino	172
-CH ₃	-CH ₂ CN	H	3-tienylmetoxi	159-161

Såsom likaledes är uppenbart för en fackman kan de respektive X-substituerade analogerna av de (X-osubstituerade) föreningarna i tabellen ovan och i exemplen även framställas enligt förfarandena ovan med användning av de motsvarande X-substituerade utgångsföreningarna.

Föreningarna enligt uppfinningen (I) kan användas för inhibering av gastrisk syrasekretion och de utövar även en cytoprotektiv effekt (vilken ibland betecknas såsom en mukoprotektiv effekt), varigenom man kan använda föreningarna för att lindra symtomen för peptiska ulcerationssjukdomar (innefattande stressulceration) och för att befrämja läkning av gastriska och/eller duodenala ulcerationer. Utöver föreningarnas enligt uppfinningen antisekretoriska effekter antyder iakttagelser en cytoprotektiv verkan, som kan befrämja dess avsedda antiulceraktivitet. Indikationer därpå innefattar en signifikant inhibering av absolut alkohol-inducerad gastrisk nekros efter tillförsel av föreningarna enligt uppfinningen. Föreningarna enligt uppfinningen tjänar sålunda såsom inhibitorer för gastrisk ulceration (eller annan skada i mag/tarm-kanalen) som förorsakas av aspirin (och andra skadande anti-inflammatoriska/ analgetiska föreningar) och sålunda är föreningarna (I) användbara såsom

konjunktiva terapeutiska medel för administrering tillsammans med sådana anti-inflammatoriska/analgetiska medel såsom aspirin, indometacin, fenylbutazon, ibuprofen, naproxen, tolmetin och andra medel som har den olägliga bieffekten att de bidrager till skador i mag/tarm-kanalen.

Med avseende på värdering för deras avsedda användning har föreningarna enligt uppfinningen underkastats testningsförfaranden enligt standardiserade biologiska förfaranden, varvid föreningarna värderats både på absolut basis och på komparativ basis med föreningar som är kända för att uppvisa de karakteristika som är användbara för behandling och/eller för att förhindra peptiska ulcerationssjukdomar, duodenala ulcerationssjukdomar och läkemedelsförsäktad gastrisk ulceration. Sådana tester innefattar testning på hundar preparerade under aseptiska kirurgiska betingelser med antingen gastriska påsar enligt Heidenhain eller enkla gastriska fistlar anordnade för att underlätta tillvaratagning av gastriska sekretioner. Testföreningarna tillfördes i lämpliga och väldefinierade och välkända vehiklar för antingen intravenös tillförsel eller oral tillförsel. De agonister, som användes för att stimulera gastrisk sekretion, innefattar sådana föreningar som histamin, penta-gastrin och utfodring av hundar försedda med Heidenhain-påsar och insulinhypoglykemi (utöver histamin och pentagastrin) i hundar med gastriska fistlar.

Sprague-Dawley-råttor av hankön och med Caesarean-ursprung användes för gastrisk sekretion med pylorisk ligationsteknik och anti-ulcerstudier utfördes med användning av aspirininducerad ulceration.

Från dessa och andra tester, såväl som genom jämförelse med kända anti-sekretoriska (anti-ulcermedel) har det visat sig att föreningarna enligt uppfinningen är effektiva med avseende på oral behandling av de ovan nämnda ulcerativa sjukdomarna vid

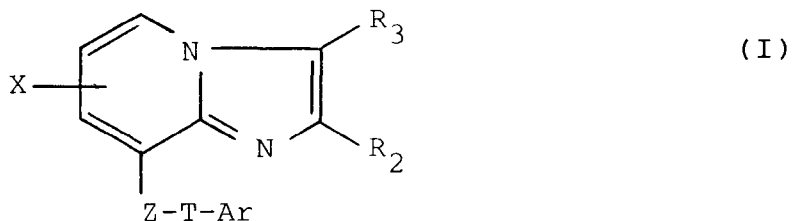
doser från ungefär 0,5 till 50 mg per kg kroppsvikt och dag, som företrädesvis tillföres i 3-4 uppdelade doser per dag. I de fall där det är önskvärt att tillföra föreningarna enligt uppfinningen via en parenteral väg (t.ex. intravenöst) tillföres föreningarna (I) vid ett dosintervall från ungefär 0,01 till 10 mg/kg i en enda eller i multipla dagliga doser. Givetvis anpassas dosen av läkaren baserat på faktorer såsom sjukdomstillståndets svårighetsgrad.

Det rekommenderade dosintervallet för de föredragna föreningarna enligt uppfinningen är den orala dosen av 75-1600 mg/dag i 3 eller 4 uppdelade doser för att åstadkomma lindring av symtomen för den peptiska ulcerationssjukdomen och för att befrämja läkning av gastriska och/eller duodenala ulcerationer.

Vid deras användning vid behandling av peptisk ulcerationssjukdom, gastriska och duodenala ulcerationer och vid preventiv behandling och behandling av läkemedelsinducerad gastrisk ulceration tillföres föreningarna i enhetsdoseringsformer såsom tabletter, kapslar, piller, pulver, granuler, sterila parenterala lösningar eller suspensioner, suppositorier och liknande. Sådana preparat framställs enligt standardiserade förfaranden, som är välkända inom tekniken.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla imidazo[1,2-a]pyridiner med den allmänna formeln



vari

R_2 är väte, lägre(C_1 - C_4)alkyl, trifluormetyl, CH_2 -halogen, CH_2-OR_8 , $CH_2-SO_{(n)}-CH_3$ fenyl, p-metylsulfonylfenyl, $CH_2-O-CO-R_1$, $COOR_6$ eller CH_2CN , R_3 är lägre(C_1 - C_4)alkyl, BCN, BOR_8 , $B-O-CO-R_1$,

$-CH_2N \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$, $-CH_2-C \begin{smallmatrix} S \\ || \\ R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$, B-halogen och, när R_2

inte är väte, väte;

X är väte, metyl eller klor i 5- eller 6-position;

Z är O, S, SO ; SO_2 , NH eller en enkelbindning mellan gruppen T-Ar och position 8 i imidazo[1,2-a]pyridinkärnan;

T är $-(CH_2)_m-$, där m är 0, 1, 2 eller 3, och

Ar är fenyl 2-, 3- eller 4-pyridyl, 2- eller 3-tienyl, eller X'-, Y'- och/eller Z'-substituerad fenyl, vari var och en av grupperna X', Y' och Z' oberoende av varandra är väte, halogen, lägre(C_1 - C_4)alkyl, OCH_3 eller CN, i vilken som helst av positionerna 2-, 3-, 4- eller 6;

B är $-(CH_2)_n-$ där n är 0, 1, 2 eller 3;

R_4 och R_5 är oberoende av varandra väte eller CH_3 eller tillsammans med den kväveatom till vilken de är bundna, bildar en morfolinogrupp;

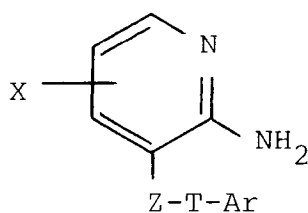
R_1 är lägre(C_1-C_4)alkyl,

R_6 är väte, CH_3 eller CH_2CH_3 ,

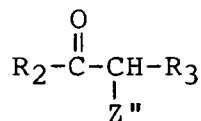
R_8 är väte, CH_3 , CH_2CH_3 eller fenyl;

5,6,7,8-tetrahydroanalogerna därav samt de farmaceutiskt godtagbara salterna av sådana föreningar, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att

A: en förening med den allmänna formeln

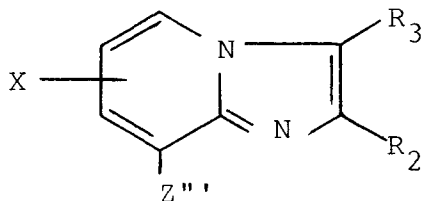


bringas att reagera med den förening som har den allmänna formeln

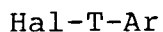


varvid i formlerna R_2 , R_3 , X , Z , T och Ar har ovan angivna betydelsen, bortsett från att eventuellt närvarande fria aminogrupeer eller hydroxigrupper i R_2 , R_3 , X eller Ar kan vara skyddade med en skyddsgrupp, som därefter avlägsnas och Z'' betecknar en lätt avgående grupp, såsom halogen; eller

B: för framställning av föreningar, vari Z är S , O eller en enkelbindning, en förening som har den allmänna formeln



bringas att reagera med en förening som har den allmänna formeln



varvid i formlerna ovan R_2 , R_3 , X, T och Ar har ovan angivna betydelsen, Hal är Br, Cl eller J och Z'' är väte, halogen, OH eller SH eller

C: för framställning av förening, vari R_3 betecknar BCN, en förening som har den allmänna formeln I, vari R_2 , X, Z, T och Ar har ovan angivna betydelsen, men vari R_3 är ersatt med en grupp BX'' , vari B har ovan angivna betydelsen och X'' betecknar en lätt avgående grupp, såsom halogen eller dialkylamino, bringas att reagera med en metallcyanid; eller

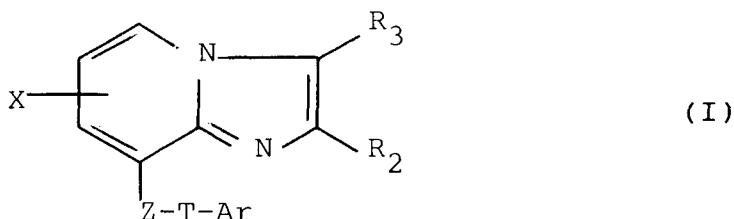
D: för framställning av en förening, där R_3 är BCN, en förening med formeln I, vari R_2 , X, T, Z och Ar har ovan angivna betydelsen, men vari R_3 är ersatt med en grupp $B\text{CONH}_2$ eller $B-\text{CH}$; underkastas dehydrering;
 N-OH

och att en förening som erhållits enligt något av förfarandena A-D ovan eventuellt omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en föreningen med formeln I, som är 8-bensyloxi-3-cyanometyl-3-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita imidatso[1,2-a]pyridiinejä, joiden yleiskaava I on



jossa

R₂ on vety, alempi(C₁-C₄)alkyyli, trifluorimetyyli, CH₂-halogeeni, CH₂-OR₈, CH₂-SO_(n)-CH₃, fenyyli, p-metyylisulfonyylifenyyli, CH₂-O-CO-R₁, COOR₆ tai CH₂CN,

R₃ on alempi(C₁-C₄)alkyyli, BCN, BOR₈, B-O-CO-R₁,

$\text{-CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$, $\text{-CH}_2\text{-C} \begin{matrix} \text{S} \\ \parallel \end{matrix} \text{-N} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$, B-halogeeni ja, kun R₂

ei ole vety, vety;

X on vety, metyyli tai kloori 5- tai 6-asemassa;

Z on O, S, SO; SO₂, NH tai yksinkertainen sidos ryhmän T-Ar ja 8-aseman välillä imidatso[1,2-a]pyridiiniytimessä;

T on -(CH₂)_m-, jossa m on 0, 1, 2 tai 3; ja

Ar on fenyyli 2-, 3- tai 4-pyridyyli, 2- tai 3-tienyyli, tai X'-, y'- ja/tai Z'-substituoitu fenyyli, jossa kukin ryhmistä X', Y' ja Z' on toisistaan riippumatta vety, halogeeni, alempi(C₁-C₄)alkyyli, OCH₃ tai CN, missä tahansa 2-, 3-, 4- tai 6-asemassa;

B on -(CH₂)_n-, jossa n on 0, 1, 2 tai 3;

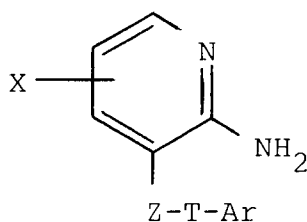
R₄ ja R₅ ovat toisistaan riippumatta vety tai CH₃ tai ne muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, morfoliinoryhmän;

R₁ on alempi(C₁-C₄)alkyyli,

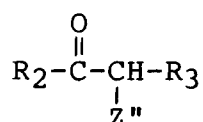
R_6 on vety, CH_3 tai CH_2CH_3 ,

R_8 on vety, CH_3 , CH_2CH_3 tai fenyyli;

niiden 5,6,7,8-tetrahydroanalogit sekä tällaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, tunnettu siitä, että A: yhdiste, jonka yleiskaava on

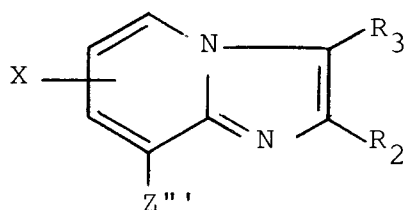


saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka yleiskaava on



joissa kaavoissa R_2 , R_3 , X, Z, T ja Ar tarkoittavat samaa kuin edellä paitsi, että mahdollisesti läsnäolevat vapaat aminoryhmät tai hydroksiryhmät ryhmissä R_2 , R_3 , X tai Ar voivat olla suojattuja suojaryhmällä, joka sen jälkeen poistetaan, ja Z'' merkitsee helposti poistuvaa ryhmää, kuten halogeeni, tai

B: yhdisteiden, joissa Z on S, O tai yksinkertainen sidos, valmistamiseksi:



saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka yleiskaava on

Hal-T-Ar

joissa kaavoissa R_2 , R_3 , X, T ja Ar tarkoittavat samaa kuin edellä, Hal on Br, Cl tai J ja Z'' on OH tai SH; tai

C: yhdisteiden valmistamiseksi joissa R_3 on BCN, yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 , X, Z, T ja Ar tarkoittavat samaa kuin edellä, mutta jossa R_3 on korvattu ryhmällä BX'', jossa B tarkoittaa samaa kuin edellä ja X'' on helposti poistuva ryhmä, kuten halogeeni tai dialkyyliamino, saatetaan reagoimaan metallisyanidin kanssa; tai

D: yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_3 on BCN, dehydra-
taan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 , X, T, Z ja Ar
tarkoittavat samaa kuin edellä, mutta jossa R_3 on korvattu
ryhmällä BCONH₂ tai $\text{B}-\underset{\text{N-OH}}{\underset{\parallel}{\text{CH}}}$;

ja että jollakin edellisellä menetelmällä A-D saatu yhdiste mahdollisesti muunnetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, joka on 8-bentsyylioksi-3-syanometyyli-2-metyyli-imidatso[1,2-a]-pyridiini.

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

128

Hak.n:o

810147

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

0-2655681 ja 2812914 lh CorD 471/04
A-1171928 M 12 p 10/10 0-2210633 lh CorD 57/04
0-2820983 lh CorD 487/04

DK

FR

GB

1058258 CorD 57/04

NO

SE

US

3701780 lh CorD 31/50 4092321 lh CorD 421/04
4146642 lh CorD 487/04

KP

WO

573
Neuvostoliitto 170 ~~153~~ lk 12p9

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

24.02.88

Olli Martikainen

Allekirjoitus