



PATENTDIRKTORATET  
KØBENHAVN



(21) Patentansøgning nr.: 4651/81

(51) Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 471/04

(22) Indleveringsdag: 21 okt 1981

(41) Alm. tilgængelig: 23 apr 1982

(44) Fremlagt: 14 nov 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 22 okt 1980 FR 8022537

(71) Ansøger: \*SYNTHELABO S.A.; 58, rue de la Glaciere; 75621 Paris Cedex 13, FR

(72) Opfinder: Jean Pierre \*Kaplan; FR, Pascal \*George; FR

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af imidazo(1,2-a)pyridinderivater eller syreadditionssalte heraf

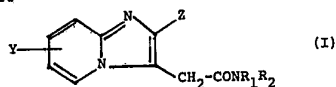
(56) Fremdragne publikationer

GB pat. nr. 1076089  
Andre publikationer. Journal of medicinal chemistry, vol 12, jan. 1969. L. Almisante et al., "Derivatives of imidazole", side 122-126.  
Journal of medicinal chemistry, vol 8, maj 1965, L. Almisante et al. "Derivateres of imidazole", side 305-312.

(57) Sammendrag:


4651-81

Imidazo[1,2-a]pyridin-derivater med formlen (I)



hvor

Y er hydrogen, halogen eller C<sub>1-4</sub>-alkyl,

Z er naphthyl eller gruppen , hvor X<sub>1</sub> og X<sub>2</sub>

hver især betegner hydrogen, halogen, C<sub>1-4</sub>-alkoxy,

C<sub>1-6</sub>-alkyl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>S, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> eller NO<sub>2</sub>,

R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> hver især betegner hydrogen, C<sub>1-5</sub>-alkyl

(eventuelt substitueret med halogen, OH, N(C<sub>1-4</sub>-alkyl)<sub>2</sub>,


carbamoyl eller C<sub>1-4</sub>-alkoxy) allyl, propargyl, C<sub>3-6</sub>-

cycloalkyl, benzyl eller phenyl (idet dog R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub>

ikke begge er hydrogen) eller

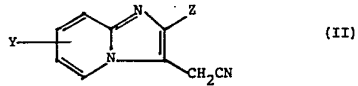
4651-81

$NR_1R_2$  betegner en heterocyclisk gruppe med 3-6 C-atomer eller en heterocyclisk gruppe med formlen

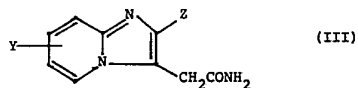
, hvor X er O, S, CHOR' eller N-R, idet R' er

hydrogen eller benzyl, og R er hydrogen,  $C_{1-4}$ -alkyl eller phenyl (der kan være substitueret med methoxy eller halogen),

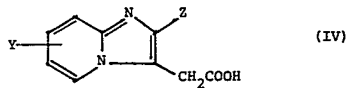
fremstilles ved omdannelse af en nitril med formlen II



til det primære amid med formlen III



med påfølgende omdannelse af dette amid til syren med formlen IV

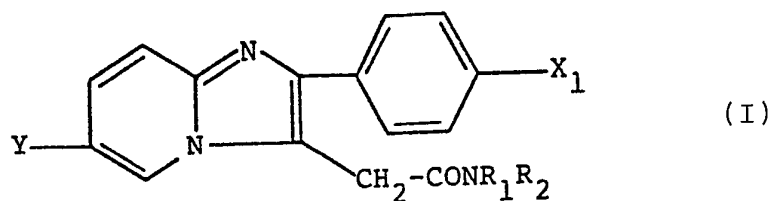


som derpå omdannes til amidet med formlen I.

Forbindelserne med formlen I og syreadditionssalte heraf er nyttige som lægemidler, idet de besidder anxiolytiske, antianoxiske, søvnfremkaldende, hypnotiske og anticonvulsiviske egenskaber.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte imidazo[1,2-a]pyridin-derivater med den almene formel (I)

5



10 hvori  $X_1$  betegner halogen, methyl eller methylthio,  
 Y betegner hydrogen, halogen eller methyl,  
 $R_1$  betegner hydrogen,  $C_{1-5}$ -alkyl eller hydroxy- $C_{1-5}$ -alkyl, og  
 $R_2$  betegner  $C_{1-5}$ -alkyl eller hydroxy- $C_{1-5}$ -alkyl,  
 15 eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

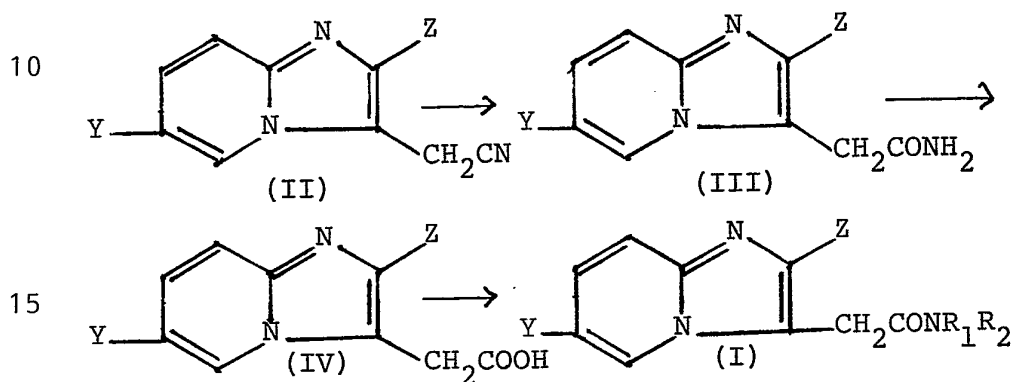
Foretrukne forbindelser blandt de omhandlede opnås ved udførelsesformer for fremgangsmåden ifølge  
 20 opfindelsen som angivet i krav 2-5.

Ifølge opfindelsen foretrukne forbindelser er således forbindelser med formlen (I), hvori  $R_1$  og  $R_2$  begge er  $C_{1-5}$ -alkyl. Blandt disse foretrækkes forbindelser, hvori Y er halogen, specielt chlor, eller methyl.  
 25 Blandt disse sidste kan specielt fremhæves de forbindelser, hvori  $X_1$  er halogen eller methyl.

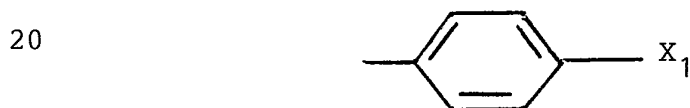
Imidazo[1,2-a]pyridiner er allerede blevet beskrevet i litteraturen, f.eks. i beskrivelserne til de engelske patentskrifter nr. 991 589 og 1 076 089 samt  
 30 i forskellige andre publikationer. Fra engelsk patentskrift nr. 1 076 089 samt fra J. Med. Chem., Vol. 12, 1969, side 122-126, kendes således en med de her omhandlede forbindelser nært beslægtet forbindelse, nemlig 2-(4-chlor-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-acetamid. Denne  
 35 kendte forbindelse har lige som de her omhandlede forbindelser bl.a. anticonvulsiv virkning og hypnotisk virkning. Som det vil fremgå af nedenstående forsøgsdata

(Tabel 2), har de her omhandlede forbindelser imidlertid generelt en højere anticonvulsiv virkning, men desuden har de overraskende, hvad der er mere væsentligt, en betydningsfuld virkning på centralnervesystemet, hvilken 5 virkning ikke findes hos den nævnte kendte forbindelse, jf. Tabel 2.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan gengives ved følgende reaktionsskema.



hvor i Z betegner gruppen



Reaktionen til omdannelse af nitrilet (II) til det primære amid gennemføres i overensstemmelse 25 med en af de velkendte fremgangsmåder, f.eks. ved hjælp af en syre, såsom tør gasformig hydrogenchlorid, i et opløsningsmiddel, såsom myresyre, ved en temperatur i området fra 15-50°C.

Hydrolyse af det primære amid (III) til syren (IV) 30 kan gennemføres i ethanolisk kaliumhydroxid ved tilbagesvalingstemperatur.

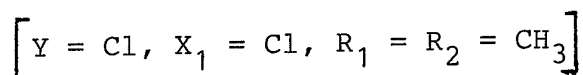
Omdannelsen af syren (IV) til amidet med formlen (I) kan gennemføres ved hjælp af enhver af de dertil egnede velkendte fremgangsmåder, f.eks. ved omsætning 35 af syren (IV) med en amin med formlen  $HNR_1R_2$ , hvor  $R_1$  og  $R_2$  har den før angivne betydning, i nærværelse af carbonyldiimidazol eller ved omsætning af chloridet af syren (IV) med aminen  $HNR_1R_2$ .

Den almindelige fremgangsmåde til fremstilling af de som udgangsmaterialer anvendte nitriler (II) er beskrevet i litteraturen, specielt i beskrivelsen til engelsk patent nr. 1 076 089.

5 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved de efterfølgende eksempler. Analyserne og IR- og NMR-spektrene bekræfter forbindelsernes struktur.

#### Eksempel 1

10 N,N-dimethyl-6-chlor-2-(4-chlor-phenyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin-3-acetamid.



15 1. 22 g (0,0788 mol) 6-chlor-2-(4-chlor-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-acetonitril sættes til 85 ml 99%'s myresyre, og opløsningen behandles med en strøm af tør gasformig hydrogenchlorid i 3-4 timer. Når nitrilen er omdannet, opvarmes opløsningen lidt med henblik på afgang, hvorpå den afkølede opløsning  
20 hældes i 1 liter vand. Der omrøres i 10 minutter, hvorefter der gøres alkalisk med 200 ml koncentreret ammoniakvand. Det faste stof frafiltreres og vaskes rigeligt med vand, hvorpå det tørres ved hjælp af vandstrålepumpe. Det opnåede 6-chlor-2-(4-chlor-  
25 phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-acetamid omkrystalliseres. Smp. 285-287°C.

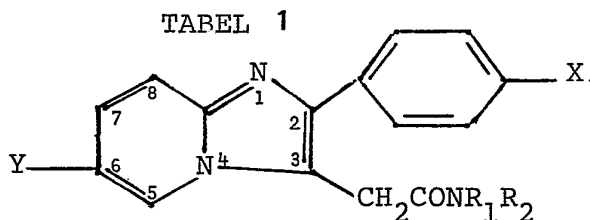
2. Til 550 ml 75%'s ethanol sættes successivt 19,2 g 6-chlor-2-(4-chlor-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-acetamid og 19 g KOH. Suspensionen opvarmes til til-  
30 bagesvalingstemperatur i 10-16 timer. Efter reaktionens afslutning koncentreres opløsningen i vakuum, og reamensen opløses i 1/2 liter vand. Den lille mængde uopløselige stof frafiltreres, og filtratet behandles med 50 ml eddikesyre. Den ventede syre udfældes, og  
35 den filtreres og tørres let. Det opnåede produkt optages i 500 ml acetone, og der filtreres varmt, hvorved opnås 6-chlor-2-(4-chlor-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-

3-eddikesyre. Smp. 258-260°C.

3. 4 g (12,45 mmol) 6-chlor-2-(4-chlor-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-eddikesyre og 2,42 g (14,94 mmol) carbonyldiimidazol suspenderes i 60 ml tør tetrahydrofuran. Reaktionsblandingen omrøres ved 20°C, indtil kulsyreudviklingen er ophørt, hvorefter der opvarmes svagt til 40°C i 15 minutter og derpå afkøles til 0°C. Der tilsættes derefter 14,94 mmol dimethylamin opløst i 5 ml tetrahydrofuran. Suspensionen omrøres i 15 minutter ved 20°C, hvorefter den koncentrerer. Remanensen behandles med 300 ml vand og 50 ml af en mættet vandig opløsning af NaHCO<sub>3</sub>. Det uopløste stof frafiltreres, vaskes med vand og tørres. Den opnåede forbindelse omkrystalliseres i et opløsningsmiddel, såsom ethanol. Smp. 230°C.

Den opnåede forbindelse er nr. 11 i nedenstående Tabel 1, der indeholder en række yderligere, på analog måde fremstillede forbindelser blandt de omhandlede.

20



25

Forbindelse nr.	Y	X <sub>1</sub>	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Smp. (°C)
1	H	Cl	NHCH <sub>3</sub>	234
2	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	179
3	Cl	Cl	NHCH <sub>3</sub>	>290
4	Cl	Cl	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	280-2
5	Cl	Cl	NH-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	229-30
6	Cl	Cl	NH-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	259

35

Tabel 1 (fortsat)

	Forbin- delse nr.	Y	X <sub>1</sub>	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Smp. (°C)
5	7	Cl	Cl	NH-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	225
	8	Cl	Cl	NH-t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	224
	9	Cl	Cl	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	260-1
10	10	Cl	CH <sub>3</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	238
	11	Cl	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	230
	12	Cl	Cl	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	149
	13	Cl	Cl	N(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	140-1
15	14	Cl	Cl	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{n-C}_3\text{H}_7 \end{array}$	160
	15	Cl	Cl	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	185-6
20	16	Cl	Cl	N(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	<b>149-150</b>
	17	CH <sub>3</sub>	Cl	NHCH <sub>3</sub>	261-2
	18	CH <sub>3</sub>	Cl	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	224-5
	19	CH <sub>3</sub>	Cl	NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	246
	20	CH <sub>3</sub>	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	215
25	21	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	277-8
	22	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	185-6
	23	Cl	Br	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	287
	24	Cl	Br	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	168
	25	Cl	F	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	210
30	26	Cl	F	N(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	129
	27	CH <sub>3</sub>	F	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	195
	28	Cl	Br	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	228-9
	29	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	196
	30	CH <sub>3</sub>	Cl	N(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	116
35	31	H	Cl	N(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	136
	32	H	Cl	N(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	105
	33	Cl	Cl	N(n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ) <sub>2</sub>	92-3
	34	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	187

Tabel 1 (fortsat)

	Forbin- delse nr.	Y	X <sub>1</sub>	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Smp. (°C)
5	35	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	184
	36	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ / \\ \text{N} \\ \backslash \\ \text{NC}_3\text{H}_7 \end{array}$	108
	37	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> )	115
10	38	CH <sub>3</sub>	Br	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	232-4
	39	CH <sub>3</sub>	Br	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	203,5-205
	40	CH <sub>3</sub>	Br	N(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	138-9
15	41	Cl	Cl	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ / \\ \text{N} \\ \backslash \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	173

Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen er blevet underkastet farmakologiske forsøg, som har vist deres interessante farmakologiske egenskaber på forskellige områder, og til sammeligning undersøgtes den fra bl.a. engelsk patentskrift nr 1 076 089 kendte forbindelse 2-(4-chlor-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-acetamid. Resultaterne er angivet i nedenstående Tabel 2, hvori den nævnte kendte forbindelse er betegnet med "Ref."

Tabel 2

Forb. nr.	Toxicitet	Anxiolytisk virkning	Anti-anoxia	Anticonv. virkning	Sedat./hypnotisk virkning
Ref.	>1000	(>10)	(*)	30-40	-
1	-	+21(10)	4,6	9	-
5 2	300<<600	+41(1)	-	4,5	10-30 (i.p.)
3	>1000	+25(0,1)	2	0,6	3 (i.p.)
4	>1000	+58(0,3)	1,2	0,9	30 (p.o.)
5	-	+24(3)	2,3	6	10 (i.p.)
6	>1000	+45(3)	9,3	6	-
10 7	-	(>10)	>32	7	30 (i.p.)
8	>1000	+29(3)	-	>10	30 (i.p.)
9	>1000	+50(10)	>32	>10	>30 (i.p.)
10	>1000	(>10)(p.o.)	-	9 (p.o.)	30 (i.p.)
11	>1000	+46(0,3)	0,6	0,3	3 (i.p.)
15					3 (p.o.)
12	-	(>3)	2,2	2	30 (p.o.)
13	>1000	+42(3)	4,7	8	10 (i.p.)
					30 (p.o.)
14	>1000	+20(1)	1,3	4,5	30 (i.p.)
20 15	300>>1000	-	4,2	10	-
16	-	(>30)(p.o.)	-	10 (p.o.)	>30 (p.o.)
17	-	+46(1) (p.o.)	0,8	2,8 (p.o.)	3 (i.p.)
18	650	+41(3) (p.o.)	0,7	13 (p.o.)	10 (p.o.)
25 20	300<<600	+27(3) (p.o.)	1,15	2,5 (p.o.)	1 (i.p.)
					1 (p.o.)
21	>1000	+28(3)	0,66	5 (p.o.)	-
22	>1000	+69(10) (p.o.)	0,56	15 (p.o.)	3 (p.o.)
23	>1000	(>10) (p.o.)	14	3 (p.o.)	-
30 24	-	(>10)(p.o.)	3,1	8 (p.o.)	-
25	>1000	+34(1) (p.o.)	-	2 (p.o.)	-
27	100<<300	(>10) (p.o.)	-	5 (p.o.)	3 (i.p.)
28	>1000	+26(1)	-	2 (p.o.)	3 (i.p.)
29	-	+31(1) (p.o.)	-	10 (p.o.)	0,3(i.p.)
35					0,3(p.o.)

(\*) Resultaterne for den kendte forbindelse er ikke reproducerbare

Tabel 2 (fortsat)

Forb. nr.	Toxicitet	Anxiolytisk virkning	Anti-anoxia	Anticonv. virkning	Sedat./hypotetisk virkning
30	-	-	-	>20 (p.o.)	-
5 31	-	(>10)	-	10	30 (i.p.)
32	>1000	(>10)	-	30	-
33	>1000	(>10)	-	>30	30 (i.p.)
34	600<<1000	+24(3) (p.o.)	-	20 (p.o.)	3 (i.p.)
35	>1000	(>10)	0,52	>30	3 (i.p.)
10 36	100<<300	(>10)	-	>10	1 (i.p.)
37	600<<1000	(>10) (p.o.)	-	>30 (p.o.)	10 (i.p.)
38	>1000	(>10) (p.o.)	-	25 (p.o.)	3 (i.p.)
39	100<<300	(>10) (p.o.)	-	3-10 (p.o.)	3 (i.p.)
15 40	>1000	(>10) (p.o.)	-	>30 (p.o.)	10 (i.p.)
41	-	(>10) (p.o.)	-	3 (p.o.)	-

Forbindelsernes toxicitet blev bestemt på mus ved intraperitoneal indgift. DL<sub>50</sub> ligger, som det vil ses, ofte over 1000 mg/kg.

Den anxiolytiske virkning blev bestemt ved den såkaldte "eating test" (Stephens, R.J. (1973) Brit. J. Pharmac., 49, 146 P). Ved denne test varierer de doser, som forøger musenes fødeoptagelse, fra 0,1 til 10 mg/kg. I tabellen er der angivet fødeoptagelsesforøgelsen i procent, og i parentes den pågældende dosis i mg/kg enten intraperitonealt (ikke angivet i tabellen) eller oralt (angivet ved p.o. i tabellen).

Forbindelsernes virkning på det cerebrale kredsløb blev bestemt ved test for hypobar hypoxi: Mus af stammen CD1 holdes i en atmosfære, hvis oxygenindhold er formindsket ved opretholdelse af et partielt vakuum (190 mmHg svarende til 5,25% oxygenindhold). Dyrrets overlevelsestid noteres. Disse tider forøges ved hjælp af midler, der er i stand til at fremme vævets

og især hjernevævet's forsyning med oxygen. De undersøgte forbindelser indgives intraperitonealt i flere doser 10 min. før forsøget. De procentvise forøgelse af overlevelsestiderne i forhold til de værdier, der opnås for kontroldyrene, beregnes. Den aktive middel-dosis (AMD), som er den dosis, der forøger overlevelsestiden med 100%, bestemmes grafisk. AMD i mg/kg er angivet i tabellen.

Anticonvulsionsvirkningen blev bestemt ved test for antagonisme overfor den med bicucullin hos mus forårsagede mortalitet (Worms, P., Depoortere, H. and Lloyd, K.G. (1979) *Life Sci.*, 25, 607-614). De undersøgte produkter injiceres intraperitonealt (ikke angivet i tabellen) eller oralt (angivet ved p.o. i tabellen) 30 minutter før bicucullin (0,9 mg/kg i.v.). Da kriteriet, som man skal være opmærksom på, er letaliteten, noteres mortalitetsprocenterne for hver gruppe 2 timer efter indgivelse af bicucullinet (kontrolgruppe: 100% mortalitet). For hvert produkt bestemmes  $DA_{50}$  (den dosis der beskytter 50% af dyrene mod den dødelige virkning af bicucullin) grafisk.  $DA_{50}$  i mg/kg er angivet i tabellen.

Den sedative eller hypnotiske virkning blev bestemt ved at iagttage forbindelsernes virkning på curariserede rotters ECOG samt virkningen på vågen-søvn-tilstanden hos frie implanterede rotter og katte (Depoortere, H., *Rev. E.E.G. Neurophysiol.*, (1980) 10, 3, 207-214; Da Costa, L.M., Depoortere, H. et Naquet, R. *Rev. E.E.G. Neurophysiol.*, (1977), 7, 2, 158-164). De undersøgte forbindelser blev hos curariserede rotter indgivet intraperitonealt eller oralt i voksende doser fra 0,1 til 30 mg/kg. De fremkalder søvnkurver ved doser fra 0,1 til 10 mg/kg i.p. eller p.o. For frie implanterede rotters vedkommende blev de undersøgte forbindelser indgivet intraperitonealt eller oralt i en enkelt dosis fra 1 til 10 mg/kg. Ved disse doser nedsætter forbindelserne opvågningens totale varighed med 13-44% uden nogen væsentlig ændring af varigheden

af paradoks-søvnen. Visse forbindelser forøger også den totale varighed af denne søvnperiode. For frie implanterede kattes vedkommende blev de undersøgte forbindelser indgivet intraperitonealt eller oralt i 5 en enkeltdosis på 10 mg/kg. De forøger forbigående opvågningen efter injektion på lignende måde som den, der ledsager en urotilstand af benzodiazepin-typen, og de nedsætter den totale varighed af paradoks-søvnen med 40-100%. Visse forbindelser giver imidlertid en 10 forøgelse af den totale varighed af SPOL (søvn med langsomme bølger med periodiske fænomener: P.G.O.-spidser) af størrelsesordenen 50%. I tabellen er der angivet den søvnfremkaldende dosis i mg/kg, intraperitonealt (i.p.) eller oralt (p.o.).

15 Resultaterne af disse forskellige forsøg viser, at forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen besidder anxiolytiske, antianoxiske, søvnfremkaldende, hypnotiske og anticonvulsiviske egenskaber. Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen er nyttige til behandling 20 af angsttilstande, søvnbesvær og andre neurologiske og psykiatriske lidelser, til behandling af vigilitetsbesvær, navnlig til bekæmpelse af adfærdsvanskeligheder, der skyldes beskadigelser af hjerne-blodkar og alderdomsforkalkninger i hjernen, samt til behandling af absence-tilstande, 25 der forårsages af hjerne-traumer, og til behandling af metaboliske encephalopatier.

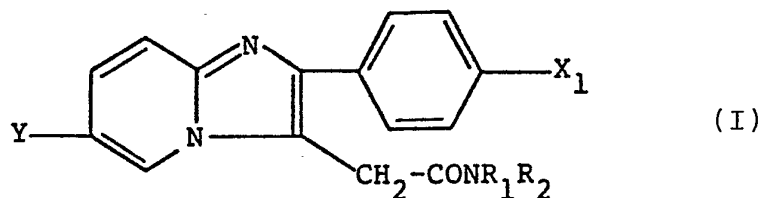
Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen kan anvendes i enhver egnet form for indgivelse oralt eller parenteralt, f.eks. i form af tabletter, drageer, gelatine- 30 kapsler, drikkelige eller injicerbare opløsninger etc., sammen med ethvert egnet hjælpemiddel.

Daglig dosis kan andrage fra 0,5 til 2000 mg.

## P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af imidazo[1,2-a]pyridin-derivater med den almene formel (I)

5



10

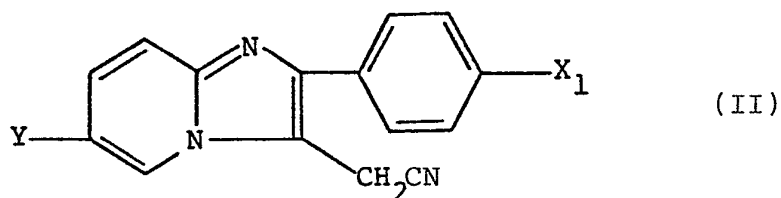
hvor  $X_1$  betegner halogen, methyl eller methylthio,

Y betegner hydrogen, halogen eller methyl,

$R_1$  betegner hydrogen,  $C_{1-5}$ -alkyl eller hydroxy- $C_{1-5}$ -alkyl, og

15  $R_2$  betegner  $C_{1-5}$ -alkyl eller hydroxy- $C_{1-5}$ alkyl, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf, kendt egnet ved, at man omdanner en nitril med formelen (II)

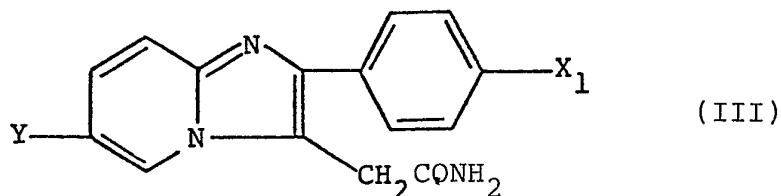
20



25

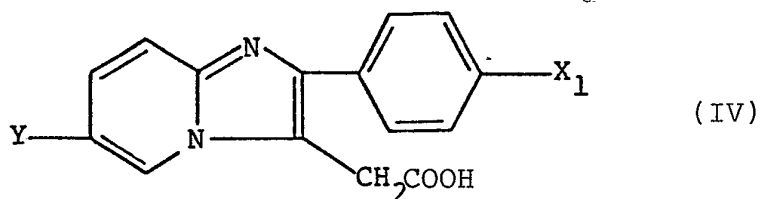
til et primært amid med formelen (III)

30



og derpå omdanner dette amid til en syre med formelen (IV)

35



i hvilke formler  $X_1$  og Y har de ovennævnte betydninger, hvorpå man omdanner syren med formlen (IV) til et amid med formlen (I),

5 hvorefter man om ønsket omdanner det opnåede amid (I) til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt heraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at man fremstiller derivater med formlen (I), hvori  $R_1$  og  $R_2$  begge er  $C_{1-5}$ -alkyl.

10 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at man fremstiller derivater med formlen (I), hvori Y er chlor eller methyl.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at man fremstiller derivater med formlen (I), hvori  $X_1$  er halogen eller methyl.

15 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at man fremstiller derivater med formlen (I), hvori  $R_1$  og  $R_2$  begge er  $C_{1-5}$ -alkyl, Y er halogen eller methyl, og  $X_1$  er halogen eller methyl.