



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **325736**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 471/14 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

C07D 491/14 (2006.01)

C07D 491/147 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20031830	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.10.23 PCT/EP01/12207
(22)	Inng.dag	2003.04.24	(85)	Videreføringsdag	2003.04.24
(24)	Løpedag	2001.10.23	(30)	Prioritet	2000.10.25, EP, 00123133
(41)	Alm.tilgj	2003.04.24			
(45)	Meddelt	2008.07.14			

(73)	Innehaver	ALTANA Pharma AG, Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 KONSTANZ, DE		
(72)	Oppfinner	Bernhard Kohl, Zum Brühl 9, 78465 KONSTANZ, DE		
		Jörg Senn-Bilfinger, Säntisstrasse 7, 78464 KONSTANZ, DE		
		Stefan Postius, Austrasse 4B, 78467 KONSTANZ, DE		
		Wolfgang-Alexander Simon, Schubertstrasse 17, 78464 KONSTANZ, DE		
		Peter Zimmermann, Radolfzeller Strasse 71 A, 78467 KONSTANZ, DE		
		Wolfgang Kromer, Hinterhauserstrasse 5, 78464 KONSTANZ, DE		
		Wilm Buhr, Zum Kirchenwald 7, 78465 KONSTANZ, DE		
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO		

(54)	Benevnelse	Polysubstituerte imidazopyridiner samt anvendelse derav til fremstilling av medikamenter som gastriske sekresjonshemmere
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Oppfinnelsen vedrører imidazopyridiner med en bestemt formel 1, hvor substituentene og symbolene har betydningene indikert i beskrivelsen. Forbindelsene har gastrisk sekresjonshemmende egenskaper.

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye forbindelser av formel (1) som angitt i krav 1 og som anvendes i den farmasøytiske industri som aktive forbindelser for fremstillingen av medikamenter, til profylakse og behandling av
5 gastrointestinale sykdommer.

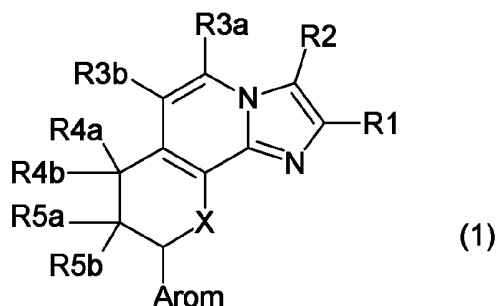
Tidligere teknikk

U.S. patent 4 468 400 beskriver tricykliske imidazo[1,2-a]pyridiner som har forskjellige ringsystemer kondensert til imidazopyridinstamstrukturen, hvilke skulle være egnet
10 for behandlingen av peptisk magesår. I internasjonale patentsøknader WO98/42707, WO98/54188, WO00/17200 og WO00/26217, samt i internasjonale patentsøknader WO00/63211, WO01/72756, WO01/72754, WO01/72755 og WO01/72757, er tricykliske imidazopyridinderivater som har
15 et svært spesifikt substitusjonsmønster brakt for dagen, hvilke likeledes skulle være egnet for behandlingen av gastriske og intestinale sykdommer.

Oppsummering av oppfinnelsen

Oppfinnelsen vedrører forbindelser med formelen 1

20



hvor

R1 er 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl,

R2 er hydrogen eller halogen,

R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er
 hydroksyl, 1-4C-alkoksy, hydroksy-1-4C-alkoksy, 1-4C-
 5 alkoksy-1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy-1-
 4C-alkoksy, eller hvor R4a og R4b sammen er O
 (oksygen),

en av substituentene R5a og R5b er hydrogen og den andre er
 hydrogen, hydroksyl, 1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-
 10 4C-alkoksy,

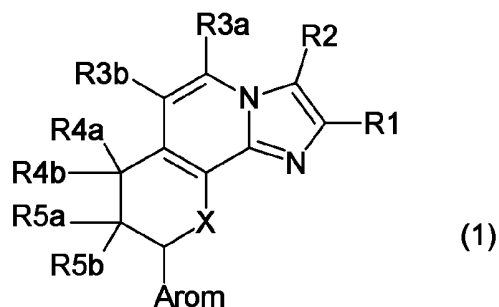
Arom er fenyl, furanyl (furyl) eller tiofenyl (tienyl),

X er O (oksygen) eller NH,

og dens salter.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

15 Mer spesielt vedrører oppfinnelsen forbindelser med forme-
 len 1



hvor

R1 er 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl,

20 R2 er halogen,

R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er hydroksyl, 1-4C-alkoksy, hydroksy-1-4C-alkoksy, 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy, eller hvor R4a og R4b sammen er O (oksygen),

en av substituentene R5a og R5b er hydrogen og den andre er hydrogen, hydroksyl, 1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

Arom er fenyl, furanyl (furyl) eller tiofenyl (tienyl),

10 X er O (oksygen) eller NH,
og dens salter.

1-4C-Alkyl representerer rettkjedede eller forgrenede alkylradikaler som har 1 til 4 karbonatomer. Eksempler som kan nevnes er butyl-, isobutyl-, sek-butyl-, tert-butyl-,
15 propyl-, isopropyl-, etyl- og metylradikalet.

3-7C-Cykloalkyl representerer cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl og cykloheptyl, hvorav cyklopropyl, cyklobutyl og cyklopentyl er foretrukne.

3-7C-Cykloalkyl-1-4C-alkyl representerer ett av de
20 ovennevnte 1-4C-alkylradikaler, som er substituert med en av de ovennevnte 3-7C-cykloalkylradikaler. Eksempler som kan nevnes er cyklopropylmetyl-, cykloheksylmetyl- og cykloheksyletylradikalet.

1-4C-Alkoksy representerer radikaler, som i tillegg til
25 oksygenatomet inneholder et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med 1 til 4 karbonatomer. Eksempler som kan nevnes er butoksy, isobutoksy, sek-butoksy, tert-butoksy, propoksy, isopropoksy og fortrinnsvis etoksy- og metoksyradikalet.

30 1-4C-Alkoksy-1-4C-alkyl representerer ett av de ovennevnte 1-4C-alkylradikaler, som er substituert med ett av de

ovennevnte 1-4C-alkoksyradikaler. Eksempler som kan nevnes er metoksymetyl-, metoksyetylradikalet og butoksyetylradikalet.

5 1-4C-Alkoksykarbonyl (-CO-1-4C-alkoksy) representerer en karbonylgruppe, til hvilken ett av de ovennevnte 1-4C-alkoksyradikaler er bundet. Eksempler som kan nevnes er metoksykarbonyl ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$) og etoksykarbonylradikalet ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$).

10 2-4C-Alkenyl representerer rettkjedede eller forgrenede alkenylradikaler med 2 til 4 karbonatomer. Eksempler som kan nevnes er 2-butenyl-, 3-butenyl-, 1-propenyl- og 2-propenylradikalet (allylradikal).

15 2-4C-Alkynyl representerer rettkjedede eller forgrenede alkynylradikaler med 2 til 4 karbonatomer. Eksempler som kan nevnes er 2-butynyl, 3-butynyl, og fortrinnsvis 2-propynylradikalet (propargylradikal).

20 Fluor-1-4C-alkyl representerer ett av de ovennevnte 1-4C-alkylradikaler, som er substituert med ett eller flere fluoratomer. Et eksempel som kan nevnes er trifluor-metylradikalet.

Hydroksy-1-4C-alkyl representerer ovennevnte 1-4C-alkylradikaler, som er substituerte med en hydroksygruppe. Eksempler som kan nevnes er hydroksymetyl-, 2-hydroksyetyl- og 3-hydroksypropylradikalet.

25 Halogen innenfor betydningen av oppfinnelsen er brom, klor og fluor.

1-4C-Alkoksy-1-4C-alkoksy representerer ett av de ovennevnte 1-4C-alkoksyradikaler, som er substituert med et ytterligere 1-4C-alkoksyradikal. Eksempler som kan nevnes

er radikalene 2-(metoksy)etoksy ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$) og 2-(etoksy)etoksy ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$).

1-4C-Alkoksy-1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl representerer ett av de ovennevnte 1-4C-alkoksy-1-4C-alkylradikaler, som er substituert med ett av de ovennevnte 1-4C-alkoksyradikaler. Et eksempel som kan nevnes er radikalet 2-(metoksy)etoksymetyl ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$).

Fluor-1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl representerer ett av de ovennevnte 1-4C-alkylradikaler, som er substituert med et fluor-1-4C-alkoksyradikal. Fluor-1-4C-alkoksy i dette tilfelle representerer ett av de ovennevnte 1-4C-alkoksyradikaler, som er fullstendig eller overveiende substituert med fluor. Eksempler på fullstendig eller overveiende fluor-substituert 1-4C-alkoksy som kan nevnes er 1,1,1,3,3,3-heksafluor-2-propoksy, 2-trifluormetyl-2-propoksy, 1,1,1-trifluor-2-propoksy, perfluor-tert-butoksy, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-1-butoksy, 4,4,4-trifluor-1-butoksy, 2,2,3,3,3-pentafluorpropoksy, perfluoretoksy, 1,2,2-trifluoretoksy, spesielt 1,1,2,2-tetrafluoretoksy, 2,2,2-trifluoretoksy, trifluormetoksy og fortrinnsvis difluormetoksyradikalet.

1-7C-Alkyl representerer rettkjedede eller forgrenede alkylradikaler med 1 til 7 karbonatomer. Eksempler som kan nevnes er heptyl, isoheptyl (5-metylheksyl), heksyl, isoheksyl (4-metylpentyl), neoheksyl (3,3-dimetylbutyl), pentyl, isopentyl (3-metylbutyl), neopentyl (2,2-dimetylpropyl), butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, propyl, isopropyl, etyl- og metylradikalet.

2-7C-Alkenyl representerer rettkjedede eller forgrenede alkenylradikaler med 2 til 7 karbonatomer. Eksempler som kan nevnes er 2-butenyl, 3-butenyl, 1-propenyl, 2-propenyl (allyl) og vinylradikalet. De ovennevnte 2-4C-alkenylradikaler er foretrukne.

Fen-1-4C-alkyl representerer ett av de ovennevnte 1-4C-alkylradikaler, som er substituert med et fenylradikal. Fenetyl og spesielt benzylradikalet er foretrukket.

5 Oksosubstituert 1-4C-alkoksy representerer en 1-4C-alkoksygruppe, som istedenfor en metylengruppe inneholder en karbonylgruppe. Et eksempel som kan nevnes er 2-oksopropoksygruppen.

3-7C-Cykloalkoksy representerer syklopropyloksy, syklobutyloksy, syklopentyloksy, sykloheksyloksy og sykloheptyloksy, hvorav syklopropyloksy, syklobutyloksy og syklopentyloksy er foretrukne.

3-7C-Cykloalkyl-1-4C-alkoksy representerer ett av de ovennevnte 1-4C-alkoksyradikaler, som er substituert med ett av de ovennevnte 3-7C-cykloalkylradikaler. Eksempler som kan nevnes er syklopropylmetoksy-, syklobutylmetoksy- og sykloheksyletoksyradikalet.

Hydroksy-1-4C-alkoksy representerer ovennevnte 1-4C-alkoksyradikaler, som er substituerte med en hydroksygruppe. Et foretrukket eksempel som kan nevnes er 2-hydroksyetoksyradikalet.

1-4C-Alkoksy-1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy representerer ett av de ovennevnte 1-4C-alkoksyradikaler, som er substituert med ett av de ovennevnte 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksyradikaler. Et foretrukket eksempel som kan nevnes er metoksyetoksyetoksyradikalet.

3-7C-Cykloalkoksy-1-4C-alkoksy representerer ett av de ovennevnte 1-4C-alkoksyradikaler, som er substituert med ett av de ovennevnte 3-7C-cykloalkoksyradikaler. Eksempler som kan nevnes er syklopropoksymetoksy-, syklobutoksymetoksy- og sykloheksyloksyetoksyradikalet.

3-7C-Cykloalkyl-1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy representerer ett av de ovennevnte 1-4C-alkoksyradikaler, som er substituert med ett av de ovennevnte 3-7C-cykloalkyl-1-4C-alkoksyradikaler. Eksempler som kan nevnes er cyklopropylmetoksyetoksy-,
5 syetoksy-, cyklobutylmetoksyetoksy- og cykloheksyletoksyetoksyradikalet.

1-4C-Alkylkarbonyl representerer et radikal, som i tillegg til karbonylgruppen inneholder ett av de ovennevnte 1-4C-alkylradikaler. Et eksempel som kan nevnes er acetylradikalet.
10 kalet.

1-4C-Alkylkarbonyloksy representerer en 1-4C-alkylkarbonylgruppe som er bundet til et oksygenatom. Et eksempel som kan nevnes er acetoksyradikalet ($\text{CH}_3\text{CO-O-}$).

Fullstendig eller overveiende halogensubstituert 1-4C-alkoksy som primært kan nevnes er klor- og/eller spesielt fluorsubstituerte 1-4C-alkoksyradikaler. Eksempler på halogensubstituert 1-4C-alkoksy som kan nevnes er 2,2,2-trikloretoksy, heksaklorisopropoksy, pentaklorisopropoksy, 1,1,1-triklor-3,3,3-trifluor-2-propoksy, 1,1,1-triklor-2-metyl-2-propoksy, 1,1,1-triklor-2-propoksy, 3-brom-1,1,1-trifluor-2-propoksy, 3-brom-1,1,1-trifluor-2-butoksy, 4-brom-3,3,4,4-tetrafluor-1-butoksy, klordifluormetoksy, 1,1,1,3,3,3-heksafluor-2-propoksy, 2-trifluormetyl-2-propoksy, 1,1,1-trifluor-2-propoksy, perfluor-tert-butoksy,
25 2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-1-butoksy, 4,4,4-trifluor-1-butoksy, 2,2,3,3,3-pentafluorpropoksy, perfluoretoksy, 1,2,2-trifluoretoksy, spesielt 1,1,2,2-tetrafluoretoksy, 2,2,2-trifluoretoksy, trifluormetoksy og fortrinnsvis difluormetoksyradikalet.

30 1-7C-Alkyliden representerer ett av de ovennevnte 1-7C-alkylradikaler, men som er bundet med en dobbelbinding. Eksempler som kan nevnes er isopropyliden ($(\text{CH}_3)_2\text{C=}$) og spesielt metylenradikalet ($\text{H}_2\text{C=}$).

1-7C-Alkylen representerer rettkjedede eller forgrenede 1-7C-alkylenradikaler, for eksempel metylen ($-\text{CH}_2-$), etylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), trimetylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), tetrametylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,2-dimetyletylen [$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$],
 5 1,1-dimetyletylen [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$], 2,2-dimetyletylen [$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$], isopropyliden [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$], 1-metyletylen [$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$], pentametylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), heksametylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) og heptametylenradikalet ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

10 Halo-1-4C-alkyl representerer ett av de ovennevnte 1-4C-alkylradikaler, som er substituert med ett av de ovennevnte halogenatomer. Et eksempel som kan nevnes er 3-klorpropylradikalet.

Karboksy-1-4C-alkyl for eksempel representerer karboksymetyl ($-\text{CH}_2\text{COOH}$) eller karboksyetylradikalet ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$).
 15

1-4C-Alkoksykarbonyl-1-4C-alkyl representerer ett av de ovennevnte 1-4C-alkylradikaler, som er substituert med ett av de ovennevnte 1-4C-alkoksykarbonylradikaler. Et eksempel som kan nevnes er etoksykarbonylmetylradikalet
 20 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2-$).

Di-1-4C-alkylamino representerer et aminoradikal, som er substituert med to identiske eller forskjellige radikaler fra de ovennevnte 1-4C-alkylradikaler. Eksempler som kan nevnes er dimetylamino-, dietylamino- og diisopropylamino-
 25 radikalet.

Di-1-4C-alkylamino-1-4C-alkyl representerer ett av de ovennevnte 1-4C-alkylradikaler, som er substituert med ett av de ovennevnte di-1-4C-alkylaminoradikaler. Eksempler som kan nevnes er dimetylaminometyl-, dimetylaminoetyl- og
 30 dietylaminoetylradikalet.

Ar-1-4C-Alkyl representerer ett av de ovennevnte, Ar-substituerte 1-4C-alkylradikaler, hvor Ar har den ovennevnte betydning. Eksempler som kan nevnes er fenetyl- og benzylradikalet.

5 1-4C-Alkylkarbonyl representerer et radikal, som i tillegg til karbonylgruppen inneholder ett av de ovennevnte 1-4C-alkylradikaler. Et eksempel som kan nevnes er acetylradikalet.

1-4C-Alkoksylkarbonylamino representerer et aminoradikal, som er substituert med ett av de ovennevnte 1-4C-alkoksylkarbonylradikaler. Eksempler som kan nevnes er etoksykarbonylamino- og metoksykarbonylamino-radikalet.

1-4C-Alkoksyl-1-4C-alkoksylkarbonyl representerer en karbonylgruppe, til hvilken ett av de ovennevnte 1-4C-alkoksyl-1-4C-alkoxyradikaler er bundet. Eksempler som kan nevnes er 2-(metoksy)etoksykarbonyl ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$) og 2-(etoksy)etoksykarbonylradikalet ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$).

1-4C-Alkoksyl-1-4C-alkoksylkarbonylamino representerer et aminoradikal, som er substituert med ett av de ovennevnte 1-4C-alkoksyl-1-4C-alkoksylkarbonylradikaler. Eksempler som kan nevnes er 2-(metoksy)etoksykarbonylamino- og 2-(etoksy)etoksykarbonylamino-radikalet.

2-7C-Alkylen representerer rettkjedede eller forgrenede 2-7C-alkylenradikaler, for eksempel etylen ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), trimetylen ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), tetrametylen ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 1,2-dimetyletylen [$\text{-CH(CH}_3\text{)-CH(CH}_3\text{)-}$], 1,1-dimetyletylen [$\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-}$], 2,2-dimetyletylen [$\text{-CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$], isopropyliden [$\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$], 1-metyletylen [$\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$], pentametylen ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), heksametylen ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$) og heptametylenradikalet ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$).

3-4C-Alkenylen representerer rettkjedede 3-4C-alkenylenradikaler, for eksempel 1-propenyl-, 2-propenyl-, 2-butenyl- og 3-butenylradikalet.

1-4C-Alkylendioksyradikaler som, hvis ønsket, er fullstendig eller delvis halogensubstituerte og som kan nevnes er, for eksempel, metylendioksy (-O-CH₂-O-), etylendioksy (-O-CH₂-CH₂-O-) eller propylendioksyradikalet (-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-) som usubstituerte radikaler, av de halogensubstituerte radikaler, spesielt fluorsubstituert 1-2C-alkylendioksy, for eksempel difluoretylendioksy (-O-CF₂-CH₂-O-), tetrafluoretylendioksy (-O-CF₂-CF₂-O-) og spesielt difluormetylendioksy (-O-CF₂-O-), og 1,1,2-trifluoretylendioksyradikalet (-O-CF₂CHF-O-) og også klortrifluoretylendioksyradikalet, kan nevnes.

2-4C-Alkenyloksy representerer et radikal, som i tillegg til oksygenatomet inneholder et 2-4C-alkenylradikal. Et eksempel som kan nevnes er allyloksyradikalet.

Aryl-1-4C-alkyl representerer et arylsubstituert 1-4C-alkylradikal. Et eksempel som kan nevnes er benzyllradikalet.

Aryl-1-4C-alkoksy representerer et arylsubstituert 1-4C-alkoksyradikal. Et eksempel som kan nevnes er benzyloksyradikalet.

Mono- eller di-1-4C-alkylaminoradikaler inneholder, i tillegg til nitrogenatomet, ett eller to av de ovennevnte 1-4C-alkylradikaler. Di-1-4C-alkylamino er foretrukket og her, spesielt, dimetyl-, dietyl- eller diisopropylamino.

1-4C-Alkylkarbonylamino representerer en aminogruppe til hvilken et 1-4C-alkylkarbonylradikal er bundet. Eksempler som kan nevnes er propionylamino (C₃H₇C(O)NH-) og acetylaminoradikalet (acetamidoradikal) (CH₃C(O)NH-).

Mulige salter av forbindelser med formelen I - avhengig av substitusjon - er spesielt alle syreaddisjonssalter. Spesielt kan det nevnes de farmakologisk akseptable salter av de uorganiske og organiske syrer vanligvis anvendt i farmasi. De egnet er vannløselige og vannuløselige syreaddisjonssalter med syrer slik som, for eksempel, saltsyre, hydrobromsyre, fosforsyre, salpetersyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, D-glukonsyre, benzosyre, 2-(4-hydroksybenzoyl)benzosyre, smørsyre, sulfosalisylysyre, maleinsyre, laurinsyre, eplesyre, fumarsyre, ravsyre, oksalsyre, vinsyre, emboninsyre, stearinsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre eller 3-hydroksy-2-naftoinsyre, hvor syrene anvendes i saltfremstilling - avhengig av om en mono- eller polybasisk syre er berørt og på hvilket salt som er ønsket - i et ekvimolart kvantitativet forhold eller ett som skiller seg derfra.

Det er kjent for fagmannen at forbindelsene i henhold til oppfinnelsen og deres salter, hvis, for eksempel, de isoleres i krystallinsk form, kan inneholde forskjellige mengder løsningsmidler. Forbindelsene kan derfor også foreligge som solvater og spesielt hydrater.

Forbindelsene med formelen I har opp til tre kirale sentre i stamstrukturen. Oppfinnelsen vedrører således alle tenkelige stereoisomerer i ethvert ønsket blandeforhold til hverandre, inklusive de rene enantiomerer, som er en foretrukket gjenstand av oppfinnelsen.

En utførelse av oppfinnelsen er forbindelser med formelen 1, hvor

R₂ er hydrogen

en av substituentene R_{4a} og R_{4b} er hydrogen og den andre er hydroksyl, 1-4C-alkoksy, 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy eller hvor R_{4a} og R_{4b} sammen er O (oksygen),

en av substituentene R5a og R5b er hydrogen og den andre er hydrogen, hydroksyl, 1-4C-alkoksy, 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

5 og hvor R1, R3a, R3b, Arom og X har betydningene indikert i begynnelsen,

og deres salter.

En ytterligere utførelse av oppfinnelsen er forbindelser med formelen 1, hvor

R2 er halogen,

10 en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er hydroksyl, 1-4C-alkoksy, 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy eller hvor R4a og R4b sammen er O (oksygen),

en av substituentene R5a og R5b er hydrogen og den andre er hydrogen, hydroksyl, 1-4C-alkoksy, 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy

15

og hvor R1, R3a, R3b, Arom og X har betydningene indikert i begynnelsen,

og deres salter.

Forbindelser som spesielt skal fremheves er de med formelen 1, hvor

20

R1 er 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl,

R2 er hydrogen eller halogen,

R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

25 en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er hydroksyl, 1-4C-alkoksy, hydroksy-1-4C-alkoksy, 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy, eller hvor R4a og R4b sammen er O (oksygen),

en av substituentene R5a og R5b er hydrogen og den andre er hydrogen, hydroksyl, 1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

Arom er fenyl, furanyl (furyl) eller tiofenyl (tienyl),

5 X er O (oksygen) eller NH,

og deres salter.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen som spesielt skal fremheves er de med formelen 1, hvor

10 R1 er 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl,

R2 er hydrogen,

R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

15 en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er hydroksyl, 1-4C-alkoksy, hydroksy-1-4C-alkoksy, 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy, eller hvor R4a og R4b sammen er O (oksygen),

20 en av substituentene R5a og R5b er hydrogen og den andre er hydrogen, hydroksyl, 1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

Arom er fenyl, furanyl (furyl) eller tiofenyl (tienyl),

X er O (oksygen) eller NH,

og deres salter.

25 Forbindelser ifølge oppfinnelsen som spesielt skal fremheves er de med formelen 1, hvor

R1 er 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl,

R2 er halogen,

R3a er hydrogen,

30 R3b er hydrogen,

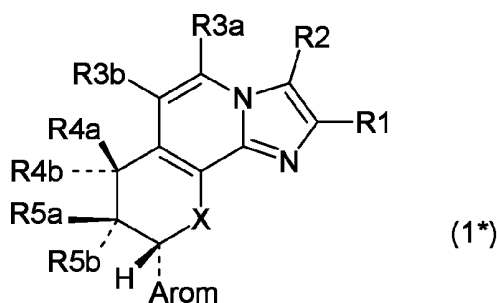
en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er hydroksyl, 1-4C-alkoksy, hydroksy-1-4C-alkoksy, 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy, eller hvor R4a og R4b sammen er O (oksygen),

en av substituentene R5a og R5b er hydrogen og den andre er hydrogen, hydroksyl, 1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

Arom er fenyl, furanyl (furyl) eller tiofenyl (tienyl),

10 X er O (oksygen) eller NH,
og deres salter.

Blant forbindelsene i henhold til oppfinnelsen er de optisk rene forbindelser med formelen 1*



foretrukne, de med R5b = hydrogen er spesielt foretrukne.

15 Foretrukne forbindelser med formelen 1* er de hvor

R1 er 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl,

R2 er hydrogen eller halogen,

R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

20 en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er hydroksyl, 1-4C-alkoksy, hydroksy-1-4C-alkoksy, 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

R5a er hydrogen, hydroksyl, 1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

R5b er hydrogen,

Arom er fenyl, furanyl (furyl) eller tiofenyl (tienyl),

5 X er O (oksygen) eller NH,

og deres salter.

Foretrukne mønstergyldige forbindelser med formelen 1* er de, hvor

10 R1 er metyl eller metoksymetyl,

R2 er hydrogen, klor eller brom,

R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

15 en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er hydroksyl, metoksy, etoksy, hydroksyetoksy, metoksyetoksy eller metoksyetoksyetoksy,

R5a er hydrogen, hydroksyl eller metoksyetoksy,

R5b er hydrogen,

Arom er et fenylradikal og

20 X er O (oksygen) eller NH,

og deres salter.

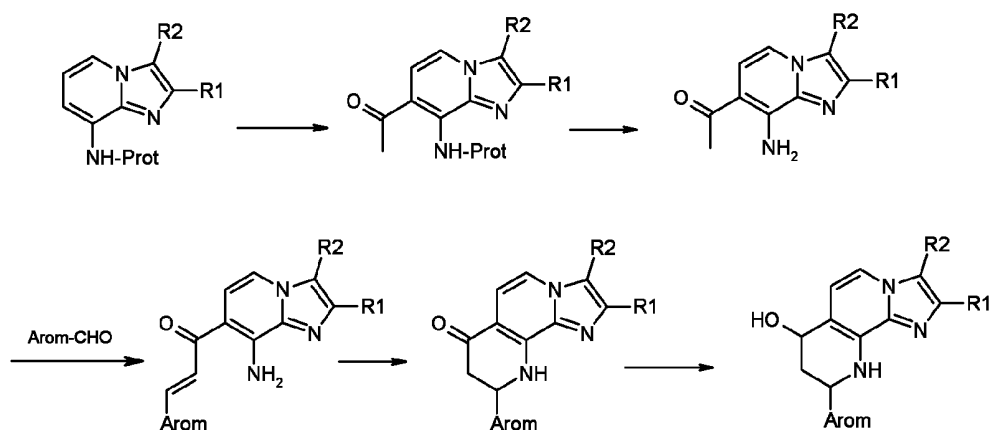
Spesielt foretrukne er forbindelsene gitt som sluttprodukter i eksemplene, og deres salter.

25

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen kan således fremstilles som beskrevet eksempelvis i de følgende eksempler under, eller startende fra tilsvarende utgangsf forbindelser ved å anvende analoge prosesstrinn (se, for eksempel, WO 30 98/42707, WO 98/54188, WO00/17200 og WO00/26217), eller som skissert svært generelt i de følgende skjemaer.

Skjema 1:

Fremstilling av forbindelser 1 hvor X = NH, R4a eller R4b = hydroksyl, R5a/R5b = H og alle ønskede substituenten R3a og R3b



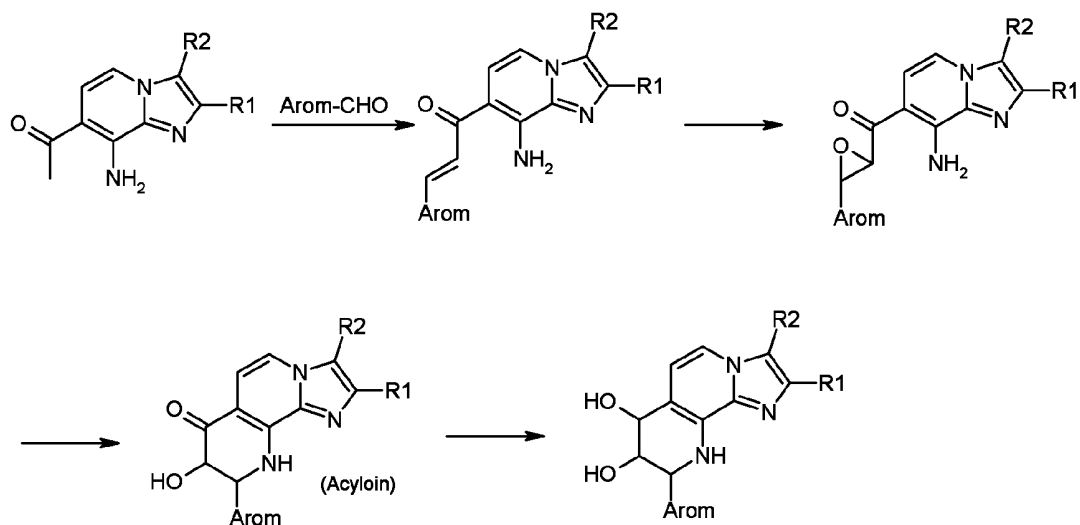
5

Prot i skjemat over representerer enhver ønsket beskyttelsesgruppe, for eksempel en pivaloylgruppe. Introduksjonen av acetylgruppen, kondensasjonen med aldehydet Arom-CHO, ringlukkingen og reduksjonen utføres på en måte kjent per se. Derivatiseringen, hvis ønsket, etterfølgende denne (f.eks. konversjon av hydroksygruppen til en alkosygruppe) utføres likeledes på en måte kjent per se, for eksempel som beskrevet eksempelvis i internasjonal patentsøknad WO 00/17200.

10

Skjema 2:

Fremstilling av forbindelser 1 hvor X = NH, R4a eller R4b = hydroksyl, R5a eller R5b = hydroksyl og alle ønskede substituenten R3a og R3b



5

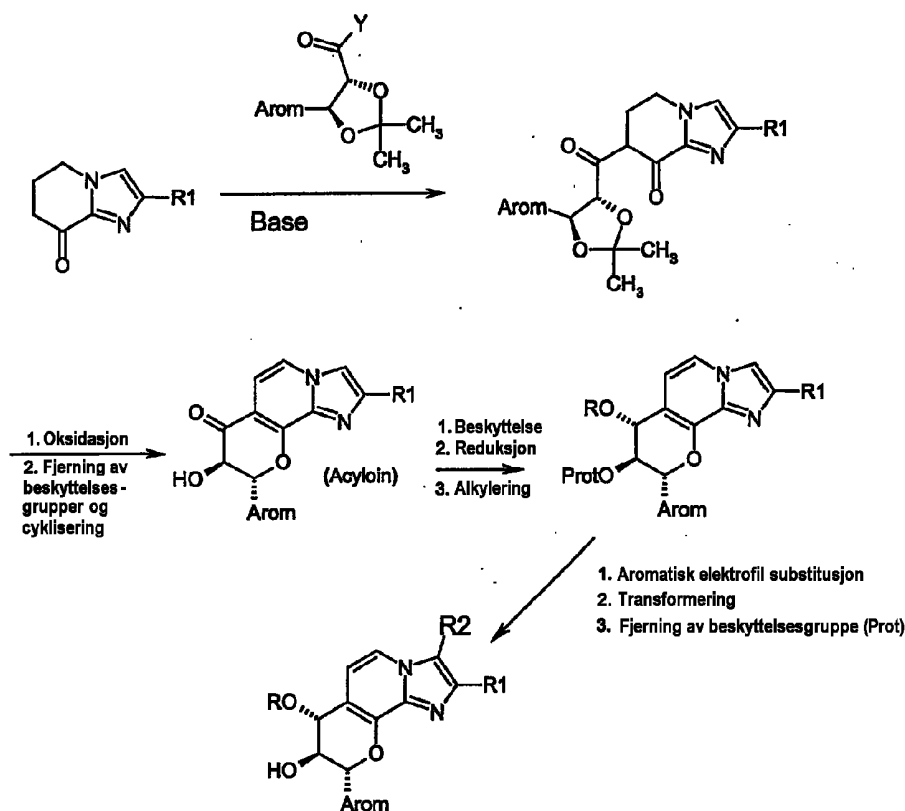
7-acetyl-8-aminoimidazopyridinet anvendt som et utgangsmateriale fremstilles som skissert i skjema 1. Den ytterligere epoksidering sammenlignet med skjema 1 utføres likeledes på en måte kjent per se, for eksempel ved å anvende hydrogenperoksid som et epoksidningsmiddel. Alternativt til skjema 1 og 2, kan forbindelsene hvor X = NH også fremstilles i henhold til skjema 8 i internasjonal patentsøknad WO98/42707, fordelaktig med beskyttelse av hydroksygruppen i fenylisoserinesteren, for eksempel ved å anvende en passende silylgruppe, eller - hvis forbindelser hvor R5a/R5b = H er ønsket - ved å anvende det tilsvarende propionsyrederivativ uten en 2-hydroksygruppe.

Selv om forbindelser 1 hvor X = O, R4a eller R4b = hydroksyl, R5a/R5b = H og alle ønskede substituenten R3a og R3b kan fremstilles i analogi med skjema 1, fremstilles forbindelser hvor X = O, R4a eller R4b = hydroksyl, R5a eller

20

R5b = hydroksyl og alle ønskede substituent R3a og R3b er fordelaktig i henhold til skjema 3 under.

Skjema 3:



- Skjema 3 over viser, eksempelvis, den enantioselektive syntese av et 7,8-diol (R4a eller R4b og R5a eller R5b er i hvert tilfelle hydroksyl), som, hvis ønsket, deretter ytterligere kan alkyleres eller dens hydroksygrupper kan i tillegg derivatiseres på en passende måte (f.eks. foreteres eller konverteres til gruppene R41/R51 eller R42/R52).
- Gruppen Y i skjema 3 er en passende utgående gruppe, for eksempel et halogenatom, fortrinnsvis klor, eller en 1-4C alkoksygruppe, fortrinnsvis metoksy. Acyleringen utføres på måten vanlig for fagmannen, fortrinnsvis ved å anvende

bis(trimetylsilyl)natriumamid eller kaliumamid hvis den utgående gruppe er et kloratom.

Oksidasjonen etterfølgende acyleringen utføres likeledes under betingelser som er vanlige per se, ved å anvende
5 kloranil, atmosfærisk oksygen, 2,3-diklor-5,6-dicyano-p-benzokinon eller mangandioksid som en oksidant. For den etterfølgende fjerning av beskyttelsesgrupper og cyclisering, må visse betingelser oppfylles med hensyn på hjelpesyren som anvendes. Maursyre benyttes fordelaktig som en
10 hjelpesyre.

Reduksjonen til diolen utføres likeledes - som allerede i tilfellet med reduksjonen i henhold til skjema 2 - under standardbetingelser (se, for eksempel, WO98/54188), natriumborhydrid, for eksempel, anvendes som en reduktant, med
15 anvendelsen av hvilken den spesifiserte 7,8-trans-diol kan oppnås i over 90 % diastereomer renhet. Foreteringen som følger, hvis ønsket, og utføres likeledes på en måte vanlig per se, fører til forbindelsene med formelen 1* i henhold til oppfinnelsen hvor R4a og R5b er hydrogen.

20 For fremstillingen av forbindelser med formelen 1 hvor R5a og R5b er hydrogen, istedenfor dioksolanet i skjema 3, utgangsmaterialer som anvendes er 3-hydroksypropionsyrederivater (tilsvarende beskyttet på hydroksygruppen) hvor Y (analogt med skjemaet over) er en passende utgående gruppe.

25 Introduksjonen av "prodroge"-radikalet R' etter syntesen for dannelsen av substituentene R41 eller R51 utført i henhold til skjema 1 til 3 utføres i betydningen av en acyleringsreaksjon startende fra forbindelser med formelen 1 hvor minst ett av radikalene R4a, R4b, R5a og R5b er en
30 hydroksygruppe, ved reaksjon med forbindelser med formelen R'-Z hvor Z er en passende utgående gruppe, for eksempel et halogenatom. Reaksjonen utføres på en måte kjent per se,

fortrinnsvis i nærvær av en passende hjelpebase. For fremstillingen av forbindelsene med formelen 1 hvor R4a eller R4b er 1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy og R5a eller R5b er radikalet R5', forbindelser med formelen 1 hvor R4a eller R4b er 1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy og R5a eller R5b er hydroksyl reageres med forbindelser R'-Z. For fremstillingen av forbindelsene med formelen 1 hvor R4a eller R4b er hydroksyl og R5a eller R5b er radikalet R5', forbindelser med formelen 1 hvor R4a og R4b sammen er O (oksygen) og R5a eller R5b er hydroksyl reageres med forbindelser R'-Z. Ketogruppen reduseres deretter til hydroksygruppen. På en lignende måte oppnås forbindelser med formelen 1 hvor "prodroge"-radikalet er i 7-stillingen og hydroksygruppen eller 1-4C-alkoksy- eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksyradikalet er i 8-stillingen.

De følgende eksempler tjener til å illustrere oppfinnelsen i større detalj. Forkortelsen min står for minutt(er), h for time (r) og ee for "enantiomert overskudd".

Eksempler

Sluttprodukter

1. 8-hydroksy-2,3-dimetyl-9-(3-tienyl)-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin-7-on

1,1 g 8-amino-7-[2,3-epoksy-1-okso-3-(3-tienyl)propyl]-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin løses i 20 ml heksafluor-isopropanol ved romtemperatur, løsningsmidlet stripes av etter 19 timer og residuet renses på silikagel (eluent: metylenklorid/metanol = 100/3). 70 mg av tittelforbindelsen med smp. 222-25 °C (dietyleter) erholdes.

2. 7,8-dihydroksy-2,3-dimetyl-9-(3-tienyl)-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin

50 mg 8-hydroksy-2,3-dimetyl-9-(3-tienyl)-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin-7-on suspenderes i 5 ml metanol og behandles med 100 mg natriumborhydrid ved romtemperatur med kraftig omrøring. Etter omrøring ved romtemperatur i 1 time, strippest løsningsmidlet av in vacuo, residuet dekkes med et lag av 5 ml vann, blandingen justeres til pH 1 med noen få dråper semimettet vandig saltsyre og justeres deretter til pH 8 ved å anvende mettete vandige natriumhydrogenkarbonatløsninger, ekstraheres tre ganger med 20 ml metylenklorid hver gang, de kombinerte organiske faser konsentreres til tørrhet in vacuo og det gjenværende faste residu renses på silikagel (eluent: metylenklorid/metanol = 13/1). 45 mg av tittelforbindelsen med smp. 134-38°C erholdes.

3. 2,3-dimetyl-9-(3-tienyl)-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin-7-on

2,6 g 8-amino-2,3-dimetyl-7-[3-(3-tienyl)-1-okso-2-propenyl]imidazo[1,2-a]pyridin behandles ved romtemperatur med 20 ml vandig 70 % styrke svovelsyre, helles i isvann (100 ml) etter 90 minutter, nøytraliseres med vandig 6 N natriumhydroksidløsning og ekstraheres tre ganger med 50 ml metylenklorid hver gang. De kombinerte organiske faser vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat, løsningsmidlet strippest av in vacuo og den gjenværende gule olje omrøres med 15 ml dietyleter. Det gulaktige faste stoff erholdt her filtreres fra og tørkes in vacuo. 1,8 g av tittelforbindelsen med smp. 176-77 °C (dietyleter) erholdes.

4. 7-hydroksy-2,3-dimetyl-9-(3-tienyl)-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin

1 g 2,3-dimetyl-9-(3-tienyl)-7,8,9,10-tetrahydroimi-
 dazo[1,2-h][1,7]naftyridin-7-on, suspendert i 10 ml meta-
 nol, behandles med 500 mg natriumborhydrid, løsningsmidlet
 stripptes av in vacuo etter omrøring ved romtemperatur i
 5 1 time, det gulaktige residu behandles med mettet vandig
 ammoniumkloridløsning (100 ml) og blandingen ekstraheres
 tre ganger med metylenklorid. De kombinerte organiske faser
 vaskes med litt vann, tørkes over natriumsulfat og
 løsningsmidlet stripptes av in vacuo. Det gjenværende faste
 10 residu omrøres med litt (15 ml) dietyleter og filtreres
 deretter fra. 0,88 g av tittelforbindelsen med smp. 192-94
 °C (dietyleter) erholdes.

**5. 9-(3-furyl)-8-hydroksy-2,3-dimetyl-7,8,9,10-
 tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin-7-on**

15 Analogt med eksempel 1 erholdes 70 mg av tittelforbindelsen
 ved varming av 460 mg 8-amino-7-[2,3-epoksy-1-okso-3-(3-
 furyl)propyl]-2,3-dimetyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-
 a]pyridin i heksafluorisopropanol. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO):
 δ= 2,31 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,62-4,67
 20 (m, 1H), 5,77-5,80 (d, 1 OH), 6,53-6,54 (m, 1H), 6,95-6,98
 (d, 1H), 7,44-7,48 (d, 1H), 7,55-7,63 (m, 4H inkl.1NH).

**6. 9-(3-furyl)-2,3-dimetyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-
 h][1,7]naftyridin-7-on**

Analogt med eksempel 3 erholdes 550 mg av tittelforbindel-
 25 sen ved behandling av 1,5 g 8-amino-2,3-dimetyl-7-[3-(3-
 furyl)-1-okso-2-propenyl]imidazo[1,2-a]pyridin med 70 %
 styrke svovelsyre. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 2,31 (s,
 3H), 2,35 (s, 3H), 2,72-3,04 (m, 2H), 4,85-4,92 (m, 1H),
 6,54-6,56 (m, 1H), 6,94-6,98 (d, 1H), 7,39-7,43 (d, 1H),
 30 7,50 (s, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,79-7,80 (d, 1NH).

**7. 9-(3-furyl)-7-hydroksy-2,3-dimetyl-7,8,9,10-
 tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

Analogt med eksempel 4 erholdes 320 mg av tittelforbindelsen med smp. 221-22 °C (dietyleter) ved reaksjon av 470 mg 9-(3-furyl)-2,3-dimetyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftyridin-7-on med natriumborhydrid i metanol.

5 **8. (7R,8R,9R)-8-hydroksy-7-[2-(2-metoksyetoksy)etoksy]-2,3-dimetyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

5 g (7R,8R,9R)-7,8-dihydroksy-2,3-dimetyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin løses i 40 ml 2-(2-metoksyetoksy)etanol, 3,2 g svovelsyre (98 % styrke)
10 tilsettes og blandingen varmes ved 50 °C i 16 timer. Den helles deretter på is, 100 ml metylenklorid tilsettes og blandingen justeres til pH 7 ved å anvende vandig 8 N natriumhydroksidløsning. Etter separasjon av den organiske
15 fase, ekstraheres det vandige fase ytterligere to ganger ved å anvende 50 ml metylenklorid hver gang, de kombinerte organiske faser vaskes med 100 ml vann, tørkes over natriumsulfat og løsningsmidlet strippest av in vacuo.

Residuet renses på silikagel (eluent: dietyleter/2-propanol
20 = 10/1). 105 mg av tittelforbindelsen erholdes. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 2,25 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,32-3,47 (m, 6H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,97-4,07 (q, 1H), 4,44-4,47 (m, 2H), 5,18-5,21 (d, 1 OH), 5,85-5,86 (d, 1 NH), 6,74-6,78 (d, 1H), 7,19-7,45 (m, 6H).

25 **9. (7S,8R,9R)-8-hydroksy-7-[2-(2-metoksyetoksy)etoksy]-2,3-dimetyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

350 mg av tittelforbindelsen erholdes ved kolonnekromatografisk rensing på silikagel (eluent: dietyleter/2-propanol
30 = 10/1) av råproduktet fra reaksjonen over av (7R,8R,9R)-7,8-dihydroksy-2,3-dimetyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin med 2-(2-metoksyetoksy)etanol. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 2,26 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,39-4,01 (m, 8H), 3,59-3,69

(m, 2H), 4,25-4,26 (d, 1H), 4,45-4,50 (m, 1H), 4,64-4,68 (d, 1 OH), 5,94-5,95 (d, 1 NH), 6,76-6,79 (d, 1H), 7,24-7,44 (m, 6H).

**10. (8R,9R)-8-hydroksy-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydro-
imidazo[1,2-h][1,7]naftyridin-7-on**

30 ml konsentrert saltsyre tilsettes dråpevis ved romtemperatur i løpet av 20 minutter til 29,8 g (73,1 mmol) (8R,9R)-8-(tert-butyldimetylsilanyloksy)-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin-7-on løst i 30 ml metanol. Blandingen omrøres i ytterligere 30 minutter ved romtemperatur. Metanolen stripes av og pH i den gjenværende løsning justeres til 10 ved å anvende 2 M natriumhydroksidløsning. Blandingen ekstraheres tre ganger med 30 ml diklormetan hver gang, de kombinerte diklormetanfaser vaskes en gang med 30 ml vann og den organiske fase tørkes over magnesiumsulfat. Tørkemidlet filtreres fra, filtratet konsentreres og residuet bringes til krystallisasjon ved å anvende dietyleter. Krystalliset filtreres fra med sug og tørkes in vacuo ved 50 °C. 12,2 g (57 % av teoretisk) av tittelforbindelsen erholdes.

11. (7R,8R,9R)-7,8-dihydroksy-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin

6 g (20,5 mmol) (8R,9R)-8-hydroksy-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin-7-on suspenderes i 30 ml 2-propanol og 2 ml 0,3 % styrke metanolisk natriummetoksidløsning. 0,4 g (10,2 mmol) natriumborhydrid, løst i 5 ml 0,3 % metanolisk natriummetoksidløsning, tilsettes dråpevis ved 10 °C i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen (suspensjon) omrøres natten over ved romtemperatur (en løsning dannes i løpet av dette). Reaksjonsløsningen tilsettes til 90 ml vann og ekstraheres tre ganger med 30 ml etylacetat hver gang. De kombinerte etylacetatfaser vaskes en gang med vann og konsentreres. Residuet kromatograferes på silikagel (etylacetat/2-propa-

nol 95:5). Produktfraksjonene konsentreres og krystalliseres ved å anvende dietyleter. Krystallene filtreres fra med sug og tørkes ved 50 °C i et høyvakuum. 4,3 g (71 % av teoretisk) av tittelforbindelsen med smp. 119 °C (dekomponering) 5 erholdes.

12. (7S,8R,9R)- og (7R,8R,9R)-8-hydroksy-2-metyl-7-(2-metoksyetoksy)-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin

6 g (20,3 mmol) (7R,8R,9R)-7,8-dihydroksy-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin 10 introduseres i 75 ml etylenglykolmonometyleter ved 65 °C, behandles med 4,9 g (50,8 mmol) metansulfonsyre og blandingen omrøres ved 65 °C i 1,5 h. Reaksjonsløsningen konsentreres i en rotasjonsinndamper og residu behandles med 50 ml 15 diklormetan og 50 ml vann. Den vandige fase justeres til pH 8 ved hjelp av mettet natriumhydrogenkarbonatløsning, den organiske fase separeres fra og den vandige fase ekstraheres to ganger ved å anvende 20 ml diklormetan hver gang. De kombinerte diklormetanfaser konsentreres og 20 residuet separeres ved kromatografi på silikagel (etylacetat/2-propanol/kons. ammoniakk vann 98:2:0,1). De individuelle produktfraksjoner konsentreres og produktene tørkes ved 50 °C i et høyvakuum. 1,7 g (23 % av teoretisk) (7S,8R,9R)-8-hydroksy-2-metyl-7-(2-metoksyetoksy)-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin (12a) med smp. 149 25 - 152 °C og 0,9 g (13 % av teoretisk) (7R,8R,9R)-8-hydroksy-2-metyl-7-(2-metoksyetoksy)-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo-[1,2-h][1,7]naftyridin (12b) med smp. 108-110 °C erholdes.

13. (7R,8R,9R)-3-brom-8-hydroksy-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin

En suspensjon av 3,30 g (5,90 mmol) (7R,8R,9R)-10-acetyl-3-brom-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-

7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin, 1,00 ml (6,00 mmol) vandig kaliumhydroksid (6 N) og 2,00 ml (51,40 mmol) hydrazinhydrat i metanol omrøres ved 60 °C i 4 h. Metanolen fjernes in vacuo og reaksjonsblandingen fortyndes med vann. Deretter ekstraheres blandingen to ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo. Råproduktet renses ved kolonnekromatografi (toluen / dioksan / eddiksyre: 8 / 1 / 1) for å gi 1,50 g (3,47 mmol / 59 %) av tittelforbindelsen som et lysegult fast stoff med et smeltepunkt på 153-154 °C (acetone).

14. (7R,8R,9R)-3-klor-8-hydroksy-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin

En suspensjon av 0,27 g (0,53 mmol) (7R,8R,9R)-10-acetyl-3-klor-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin, 0,10 ml (0,60 mmol) vandig kaliumhydroksid (6 N) og 0,20 ml (5,14 mmol) hydrazinhydrat i metanol omrøres ved 60 °C i 4 h. Metanolen fjernes in vacuo og reaksjonsblandingen fortyndes med vann. Deretter ekstraheres blandingen to ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo. Råproduktet renses ved kolonnekromatografi (toluen / dioksan / eddiksyre: 8 / 1 / 1) for å gi 0,34 g (0,88 mmol / 51 %) av tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff med et smeltepunkt på 123-126 °C (acetone).

15. (7R,8R,9R)-3-brom-7-hydroksy-8-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin

En suspensjon av 0,30 g (0,54 mmol) (7R,8R,9R)-10-acetyl-3-brom-8-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-7-pivaloyloksy-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin, 0,10 ml (0,60 mmol) vandig kaliumhydroksid (6 N) og 0,20 ml (5,14

mmol) hydrazinhydrat i metanol omrøres ved 60 °C i 4 h. Metanolen fjernes in vacuo og reaksjonsblandingen fortynnes med vann. Deretter ekstraheres blandingen to ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser vaskes med
 5 saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo. Råproduktet renses ved kolonnekromatografi (toluen / dioksan / eddiksyre: 8 / 1 / 1) for å gi 0,12 g (0,28 mmol / 52 %) av tittelforbindelsen som et amorft fast stoff. ¹H-NMR (200MHz, [D₆] DMSO): δ = 2,30 (s, 1 H), 3,09 (s, 1 H),
 10 3,10-3,30 (m, 2 H), 3,45-3,70 (m, 2 H), 4,48 (d, 1 H), 4,68 (d, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 7,20-7,51 (m, 5 H), 7,58 (d, 1 H).

16. (7R,8R,9R)-3-klor-8-hydroksy-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin

15 En suspensjon av 0,70 g (1,48 mmol) (7R,8R,9R)-3-klor-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin og 0,10 g (0,72 mmol) kaliumkarbonat i metanol omrøres ved 25 °C i 18 h. Reaksjonen stanses ved tilsetning av mettett vandig ammoniumkloridløsning. Deretter ekstraheres blandingen to ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser vaskes med
 20 saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo. Råproduktet renses ved kolonnekromatografi (etylacetat) for å gi 0,45 g (1,16 mmol / 78 %) av tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff med et smeltepunkt på
 25 146 °C (acetone).

17. (7R,8R,9R)-8-hydroksy-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin

30 En suspensjon av 1,00 g (2,28 mmol) (7R,8R,9R)-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin og 0,10 g (1,30 mmol) kaliumkarbonat i metanol omrøres ved 25 °C i 18 h. Reaksjonen stanses ved tilsetning av mettett vandig ammoniumkloridløsning. Deretter ekstraheres blandingen to ganger

med diklormetan. De kombinerte organiske faser vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo. Råproduktet renses ved kolonnekromatografi (etylacetat) for å gi 0,55 g (1,55 mmol / 68 %) av tittelforbindelsen som et amorft fast stoff. ¹H-NMR (200MHz, [D₆] DMSO): δ = 2,26 (s, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 3,48-3,53 (m, 2 H), 3,80-3,96 (m, 2 H), 3,98-4,18 (m, 1 H), 4,63 (d, 1 H), 5,04 (d, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 7,32-7,53 (m, 5 H), 7,61 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H).

10 **18. (7R,8R,9R)-7,8-dihydroksy-2-metyl-9-fenyl-7H-8,9-dihydropyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin**

Til en suspensjon av 0,46 g (1,43 mmol) (8R,9R)-8-formyl-oksy-2-metyl-9-fenyl-7H-8,9-dihydro-pyran-7-on[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin i metanol tilsettes 60 mg (1,50 mmol) natriumborhydrid og blandingen omrøres ved 25 °C i 1 h. Reaksjonen stanses ved tilsetning av mettet vandig ammoniumkloridløsning. Deretter ekstraheres blandingen to ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo. Råproduktet renses ved kolonnekromatografi (diklormetan / metanol: 13 / 1) for å gi 0,31 g (1,05 mmol / 73 %) av tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff med et smeltepunkt på 252-254 °C (acetone).

25 **19. (7S,8R,9R)-7,8-dihydroksy-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

Til en på 0 °C avkjølt og omrørt løsning av hydrobromsyre tilsettes 1,00 g (3,39 mmol) (7R,8R,9R)-7,8-dihydroksy-2-metyl 9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin. Etter 0,5 h stanses reaksjonen ved å tilsette is og vandig ammoniakkløsning inntil reaksjonsblandingen overføres til pH 9,8. Det presipiterte faste stoff separeres, vaskes med vann og tørkes in vacuo ved 60 °C for å gi tittelforbindelsen som et amorft fast stoff. ¹H-NMR (200MHz, [D₆] DMSO): δ = 2,30 (s, 3 H), 3,84

(m, 1 H), 4,34 (t, 1 H), 4,48 (dd, 1 H), 6,72 (d, 1 H),
7,25-7,45 (m, 5 H), 7,56 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H).

**20. (7R,8R,9R)-8-hydroksy-7-metoksy-2-metyl-9-fenyl-
7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

5 Til en suspensjon av 0,62 g (2,10 mmol) (7S,8R,9R)-7,8-di-
hydroksy-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimi-
dazo[1,2-h][1,7]naftyridin i dimetoksypropan tilsettes 0,51
g (26,2 mmol) p-toluensulfonsyre og aceton (4,0 ml).
Blandingen omrøres i 6 h ved 60 °C og 96 h ved 25°C. Reak-
10 sjonen stanses ved tilsetning av mettett vandig natriumhyd-
rogenkarbonatløsning. Deretter ekstraheres blandingen to
ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser
vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inn-
dampes in vacuo. Råproduktet renses ved kolonnekromatografi
15 (diklormetan / metanol: 100 / 3) for å gi 0,12 g (0,34 mmol
/ 16 %) av tittelforbindelsen som et amorft fast stoff. ¹H-
NMR (200MHz, [D₆] DMSO): δ = 2,29 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H),
4,05 (q, 1 H), 4,32 (d, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 6,61 (d, 1
H), 7,19-7,46 (m, 5 H), 7,54 (s, 1 H), 7,72 (d, 1 H).

20 **21. (7S,8R,9R)-8-hydroksy-7-metoksy-2-metyl-9-fenyl-
7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

Til en suspensjon av 0,62 g (2,10 mmol) (7S,8R,9R)-7,8-di-
hydroksy-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimi-
dazo[1,2-h][1,7]naftyridin i dimetoksypropan tilsettes 0,51
25 g (26,2 mmol) p-toluensulfonsyre og aceton (4,0 ml).
Blandingen omrøres i 6 h ved 60 °C og 96 h ved 25°C. Reak-
sjonen stanses ved tilsetning av mettett vandig natriumhyd-
rogenkarbonatløsning. Deretter ekstraheres blandingen to
ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser
30 vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inn-
dampes in vacuo. Råproduktet renses ved kolonnekromatografi
(diklormetan / metanol: 100 / 3) for å gi 0,18 g (0,52 mmol
/ 25 %) av tittelforbindelsen som et amorft fast stoff. ¹H-
NMR (200MHz, [D₆] DMSO): δ = 2,28 (s, 3 H), 3,30 (s, 1 H),

3,09-4,03 (m, 1 H), 4,06 (d, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 7,22-7,44 (m, 5 H), 7,54 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H).

22. (7R,8R,9R)-3-hydroksymetyl-8-hydroksy-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin

En suspensjon av 0,60 g (1,10 mmol) (7R,8R,9R)-10-acetyl-3-hydroksymetyl-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin og 0,30 g (2,10 mmol) kaliumkarbonat i aminoetanol omrøres ved 90 °C i 2 timer. Reaksjonen stanses ved tilsetning av mettet vandig ammoniumkloridløsning. Deretter ekstraheres blandingen to ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo. Råproduktet renses ved kolonnekromatografi (diklormetan / metanol: 13 / 1) for å gi 0,20 g (0,52 mmol / 47 %) av tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff med et smeltepunkt på 180-183 °C (dietyleter).

23. (7R,8R,9R)-3-hydroksymetyl-8-hydroksy-7-(2-hydroksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin

En suspensjon av 0,17 g (0,30 mmol) (7R,8R,9R)-10-acetyl-3-hydroksymetyl-7-(2-hydroksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin og 0,30 g (2,10 mmol) kaliumkarbonat i aminoetanol omrøres ved 90 °C i 2 h. Reaksjonen stanses ved å tilsette blandingen direkte silikagel for rensing ved kolonnekromatografi (diklormetan / metanol: 13 / 1) for å gi 0,02 g (0,06 mmol / 19 %) av tittelforbindelsen som et amorft fast stoff. ¹H-NMR (200MHz, [D₆] DMSO): δ = 2,29 (s, 1 H), 3,30-3,44 (m, 2 H), 3,46-3,65 (m, 2 H), 4,01 (q, 1 H), 4,47 (t, 2 H), 4,70 (d, 2 H), 6,79 (d, 1 H), 7,20-7,43 (m, 5 H), 7,63 (d, 1 H).

**24. (7R,8R,9R)-2,3-dimetyl-8-hydroksy-7-(2-hydroksyetoksy)-
9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-
h][1,7]naftyridin**

Til en suspensjon av 2,00 g (6,40 mmol) (7R,8R,9R)-7,8-di-
5 hydroksy-2,3-dimetyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimi-
dazo[1,2-h][1,7]naftyridin i 2-metoksyetanol (100 ml) til-
settes 1,26 g (12,8 mmol) svovelsyre og blandingen omrøres
i 3 h ved 55 °C. Deretter helles reaksjonen ut i en på 0 °C
avkjølt vandig løsning av natriumhydroksid (2N). Blan-
10 dingen ekstraheres med diklormetan to ganger. Den kombi-
nerte organiske fase vaskes med vann fire ganger, tørkes
over natriumsulfat og konsentreres in vacuo. Råproduktet
renses ved kolonnekromatografi (dietyleter / 2-propanol: 10
/ 1) for å gi 0,35 g (0,99 mmol / 16 %) av tittelfor-
15 bindelsen som et fargeløst fast stoff med et smeltepunkt på
107-109 °C (dietyleter).

**25. (7R,8R,9R)-3,9-difenyl-8-hydroksy-7-(2-metoksyetoksy)-
2-metyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-
h][1,7]naftyridin**

20 En suspensjon av 1,14 g (2,05 mmol) (7R,8R,9R)-10-acetyl-
3,9-difenyl-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-8-pivaloyloksy-
7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin og 2,28 g
(16,5 mmol) kaliumkarbonat i aminoetanol omrøres ved 60 °C
i 4 h. Reaksjonen stanses ved tilsetning av mettett vandig
25 ammoniumkloridløsning. Deretter ekstraheres blandingen to
ganger med etylacetat. De kombinerte organiske faser vaskes
med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in
vacuo. Råproduktet renses ved kolonnekromatografi
(dietyleter / petrol eter: 7 / 3) for å gi 0,52 g (1,21
30 mmol / 60 %) av tittelforbindelsen som et fargeløst fast
stoff med et smeltepunkt på 190-192 °C (dietyleter).

**26. (8R,9R)-8-hydroksy-2-metoksymetyl-3-metyl-9-fenyl-
7,8,9,10-tetrahydro-imidazo[1,2-h][1,7]naftyridin-7-on**

7,1 g 7-[(2R,3S)-2,3-O-isopropyliden-3-fenylpropan-1-on-1-yl]-2-metoksymetyl-3-metyl-8-pivaloylaminoimidazo[1,2-a]pyridin tilsettes til 95 ml 70 % svovelsyre med iskjøling. Etter at tilsetning er fullstendig, fjernes isbadet og omrøring fortsetter i 3 d ved omgivelsestemperatur. Reaksjonsblandingen helles på 200 g knust is og pH justeres til ca. 9 ved tilsetning av 10 % natriumhydroksidløsning. Den vandige fase ekstraheres med diklormetan, den organiske fase vaskes med vann og tørkes over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet inndampes *in vacuo* og det errelatte residu krystalliseres fra aceton / dietyleter for å gi 3,2 g (65 %) av et fast stoff (BYK236888, smp. 168-173 °C).

27. (7R,8R,9R)-7,8-dihydroksy-2-metoksymetyl-3-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydro-imidazo[1,2-h][1,7]naftyridin

6,0 g (8R,9R)-8-hydroksy-2-metoksymetyl-3-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydro-imidazo[1,2-h][1,7]naftyridin-7-on suspenderes i 40 ml metanol og 0,6 g natriumborhydrid tilsettes i små porsjoner over en periode på 30 min. Etter 1 h ved omgivelsestemperatur helles reaksjonsblandingen på 60 ml isvann og 2 g ammoniumklorid. Den organiske fase separeres og den vandige fase ekstraheres tre ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser tørkes over vannfri natriumsulfat og løsningsmidlet fjernes *in vacuo*. Residuet renses ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: diklormetan / metanol 100:1). Krystallasjon fra dietyleter gir 4,7 g (78 %) av tittelforbindelsen som et lysebrunt fast stoff (BYK237362, smp. 102-104 °C).

28. (7S,8R,9R)- og (7R,8R,9R)-8-hydroksy-7-(2-metoksyetoksy)-2-metoksymetyl-3-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin

2,0 g (7R,8R,9R)-7,8-dihydroksy-2-metoksymetyl-3-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydro-imidazo[1,2-h][1,7]naftyridin løses i 50 ml 2-metoksyetanol og 1 ml metansulfonsyre tilsettes langsomt. Reaksjonen varmes ved 55 °C i 3 h og

helles deretter på 80 ml isvann og 100 ml diklormetan. Den organiske fase separeres og den vandige fase ekstraheres tre ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser tørkes over vannfri natriumsulfat og løsningsmidlet fjernes *in vacuo*. De to diastereomerer separeres ved kolonnekromatografi på silikagel (eluent: dietyleter) for å gi 850 mg (36 %) (7S,8R,9R)-8-hydroksy-7-(2-metoksyetoksy)-2-metoksymetyl-3-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin (28a, smp. 63-65 °C) og 400 mg (17 %) (7R,8R,9R)-8-hydroksy-7-(2-metoksyetoksy)-2-metoksymetyl-3-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin (28b, smp. 50-53 °C).

29. (7S,8R,9R)- og (7R,8R,9R)-7-etoksy-8-hydroksy-2-metoksymetyl-3-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin

Tittelforbindelsen 7S,8R,9R (29a) med smeltepunkt 145-47 °C (dietyleter/acetone), og tittelforbindelsen 7R,8R,9R (29b) med smeltepunkt 188-90 °C (acetone) fremstilles analogt med eksempel 28.

30. (8R,9R)-8-hydroksy-2-metyl-9-fenyl-7H-8,9-dihydro-pyran-7-on[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin

Til en på 0 °C avkjølt suspensjon av 2,08 g (6,50 mmol) (8R,9R)-8-formyloksy-2-metyl-9-fenyl-7H-8,9-dihydro-pyran-7-on[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin i metanol (40 ml) tilsettes 0,20 g (1,44 mmol) kaliumkarbonat og omrøres i 2 h ved denne temperatur. Reaksjonen stanses ved tilsetning av mett vandig ammoniumkloridløsning. Deretter ekstraheres blandingen to ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes *in vacuo*. Råproduktet renses ved krysallisasjon fra acetone for å gi 1,50 g (5,10 mmol / 78 %) av tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff med et smeltepunkt på 173-175 °C (acetone).

Intermediater og utgangsforbindelser**A. 7-acetyl-2,3-dimetyl-8-pivaloylaminoimidazo[1,2-a]pyridin**

En kraftig omrørt løsning av 65,4 g 2,3-dimetyl-8-pivaloylaminoimidazo[1,2-a]pyridin i 1,4 l dietyleter behandles dråpevis ved -78 °C under argonbeskyttende gass med 500 ml av en kommersielt tilgjengelig, 1,5 molar løsning av t-butyllitium i n-pentan slik at temperaturen ikke stiger over -70 °C. Blandingen avkjøles deretter til -90 °C i løpet av 15 min og 54 ml acetylklorid tilsettes dråpevis til den mørkerøde suspensjon. Blandingen tillates deretter å varme til -40 °C (30 min), behandles med 60 ml metanol, flaskens innhold helles i 1 l isvann og den vandige fase ekstraheres tre ganger med 150 ml metylenklorid hver gang. De kombinerte organiske faser vaskes tre ganger med 100 ml vann hver gang, tørkes over natriumsulfat og løsningsmidlet strippest av in vacuo. Residuet renses på silikagel (eluent: etylacetat/petroleum eter = 3/7). 23,2 g av tittelforbindelsen erholdes.

B. 7-acetyl-8-amino-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin

En avkjølt løsning av 80,4 g 7-acetyl-2,3-dimetyl-8-pivaloylaminoimidazo[1,2-a]pyridin i 720 ml metanol behandles med 496 ml konsentrert svovelsyre og varmes ved reflux i 2,5 timer. Den helles deretter i 1 l isvann, 400 ml metylenklorid tilsettes og blandingen justeres til pH 7 med 10 N natriumhydroksidløsning med avkjøling. Etter fase-separasjon ekstraheres den vandige fase igjen to ganger med 300 ml metylenklorid hver gang, de organiske faser vaskes samlet med 1 l vann, tørkes over natriumsulfat og løsningsmidlet strippest av in vacuo. Det faste residu renses på silikagel (eluent: etylacetat). 22,5 g av tittelforbindelsen med smp. 195-97 °C (dietyleter) erholdes.

C. 8-amino-2,3-dimetyl-7-[3-(3-tienyl)-1-okso-2-propenyl]imidazo[1,2-a]pyridin

En blanding av 5 g 7-acetyl-8-amino-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin, 2,9 g tiofen-3-karboksaldehyd, 1,6 g natriumhydroksid og 100 ml etanol omrøres ved romtemperatur i 3 dager. Den konsentreres deretter in vacuo til halve volumet, helles i 100 ml mettet vandig ammoniumkloridløsning og ekstraheres tre ganger med 100 ml metylenklorid hver gang. De kombinerte organiske faser vaskes med litt vann, løsningsmidlet strippest av in vacuo og residuet omrøres i etyleter. Etter frafiltrering og tørking in vacuo erholdes 4,6 g av tittelforbindelsen.

D. 8-amino-7-[2,3-epoksy-1-okso-3-(3-tienyl)propyl]-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin

En suspensjon av 2,6 g 8-amino-2,3-dimetyl-7-[3-(3-tienyl)-1-okso-2-propenyl]imidazo[1,2-a]pyridin i 80 ml etanol behandles suksessivt med 5,2 ml 6 N vandig natriumhydroksidløsning og 5 ml 30 % styrke vandig hydrogenperoksidløsning, omrøres ved romtemperatur i 48 timer, helles i 200 ml isvann og justeres til pH 7-8 med semimettet vandig saltsyre. Blandingen ekstraheres deretter tre ganger med 100 ml diklormetan hver gang, de kombinerte organiske faser vaskes en gang med mettet natriumtiosulfatløsning og en gang med 100 ml destillert vann, løsningsmidlet strippest av in vacuo og residuet renses på silikagel (eluent: metylenklorid/metanol = 100/3). 1,2 g av tittelforbindelsen med smp. 186-89 °C (dietyleter) erholdes.

E. 8-amino-2,3-dimetyl-7-[3-(3-furyl)-1-okso-2-propenyl]imidazo[1,2-a]pyridin

4,6 g av tittelforbindelsen erholdes ved reaksjon av 5 g 7-acetyl-8-amino-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin med 2,9 g furan-3-karboksaldehyd analogt med eksempel C.

F. 8-amino-7-[2,3-epoksy-1-okso-3-(3-furyl)propyl]-2,3-dimetyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin

Analogt med eksempel D erholdes 0,7 g av tittelforbindelsen ved reaksjon av 2,4 g 8-amino-2,3-dimetyl-7-[3-(3-furyl)-1-okso-2-propenyl]imidazo[1,2-a]pyridin med hydrogenperoksid (30 % styrke vandig).

G. 2-metyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyridin-8-on

60 g (251,8 mmol) 8-benzyloksy-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin (Kaminski et al, J. Med. Chem. 1985, 28, 876-892) hydrogeneres på Pd-karbon i 400 ml metanol ved et hydrogentrykk på 55 bar og 70 °C. Etter avslutning av hydrogeneringen filtreres katalysatoren fra og filtratet konsentreres. Residuet (38 g) tas opp i diklormetan og løsningen behandles i porsjoner ved romtemperatur med mangandioksid (109,5 g). Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 22 h og filtreres deretter gjennom silikagel. Filtratet konsentreres til et residu og krystallisatet tørkes in vacuo ved 60 °C. 25,13 g (66 % av teoretisk) av tittelforbindelsen erholdes.

H. (8R,9R)-8-(tert-butyldimetylsilanyloksy)-2-metyl-9-fenyl-5,6,7,8,9,10-heksahydro-imidazo[1,2-h][1,7]naftyridin-7-on

19,4 g (128,3 mmol) 2-metyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyridin-8-on, 42,07 g (130,2 mmol) etyl (2R,3R)-3-amino-2-(t-butyldimetylsilanyloksy)-3-fenylpropionat og 0,65 g p-toluensulfonsyremonohydrat kokes under reflux i en vannseparator i 1,5 h i 100 ml absolutt toluen. Løsningen avkjøles til romtemperatur og behandles med 100 ml absolutt tetrahydrofuran. 154 ml 2 M LDA (litiumdiisopropylamid) løsning (THF) tilsettes deretter dråpevis til reaksjonsløsningen, som avkjøles til -25 °C. Etter LDA-tilsetningen tillates temperaturen å stige til 0 °C og blandingen omrøres videre ved 0 °C i 1 h. Reaksjonsløsningen vaskes en

gang ved romtemperatur med 200 ml mettet ammonium-
kloridløsning, en gang med 50 ml mettet ammoniumklorid-
løsning og en gang med vann. Den organiske fase konsentre-
res og kromatograferes på silikagel (petroleumse-
5 ter/etylacetat 2:1). De konsentrerte produktfraksjoner
tørkes i et høyvakuum. 50,8 g (97 % av teoretisk) av
tittelforbindelsen erholdes.

**I. (8R,9R)-8-(tert-butyldimetylsilanyloksy)-2-metyl-9-fe-
nyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo-[1,2-h][1,7]naftyridin-7-
10 on**

50,7 g (123,8 mmol) (8R,9R)-8-(tert-butyldimetylsilanyl-
oksy)-2-metyl-9-fenyl-5,6,7,8,9,10-heksahydroimidazo[1,2-
h][1,7]naftyridin-7-on behandles i porsjoner ved 5 °C - 10
°C med 35,6 g (153,5 mmol) 2,3-diklor-5,6-dicyano-p-benzo-
15 kinon. Etter slutten på tilsetningen omrøres reaksjons-
blandingen ved romtemperatur i 2 dager. Reaksjonsblandingen
ekstraheres med 150 ml natriumhydroksidløsning og
natriumhydroksidløsningfasen separeres fra ekstraheres med
150 ml toluen og de kombinerte toluenfaser vaskes med
20 150 ml vann. Den organiske fase konsentreres og residuet
tørkes natten over i et høyvakuum. Det faste stoff krys-
tallisert på denne måte omrøres i diisopropyleter, filtre-
res fra med sug og tørkes in vacuo ved 50 °C. 10,1 g (20 %
av teoretisk) av tittelforbindelsen erholdes.

J. 6,8-dibrom-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin
25

En blanding av 31,8 g 2-amino-3,5-dibrompyridin, 22 g
3-brom-2-butanon og 350 ml tetrahydrofuran varmes ved re-
fluks i 9 dager, og det dannede presipitat filtreres fra og
tørkes in vacuo. Det suspenderes deretter i 1 l vann og
30 justeres til pH 8 ved å anvende 6 molar vandig natriumhyd-
roksidløsning. Presipitatet dannet her filtreres fra og
vaskes med vann. 28 g av tittelforbindelsen med smeltepunkt
over 90 °C (sintring) erholdes.

K. 8-benzyloksi-6-brom-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin

34,8 ml benzylalkohol tilsettes dråpevis med isavkjøling til en suspensjon av 13,5 g natriumhydrid (60 % styrke suspensjon i parafin) i 510 ml dimetylformamid og blandingen omrøres i 1 h inntil gassutviklingen er fullstendig. 51,2 g 6,8-dibrom-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin introduseres deretter i små porsjoner og blandingen omrøres ved romtemperatur i 40 h. Den helles deretter i 1 l isvann, ekstraheres tre ganger med 100 ml diklormetan hver gang, de kombinerte organiske ekstrakter vaskes med mett vandig ammoniumkloridløsning og to ganger med vann, konsentreres til tørrhet in vacuo og residuet omrøres med litt etylacetat. Presipitatet oppnådd her filtreres fra og tørkes in vacuo. 43,2 g av tittelforbindelsen med smeltepunkt 151-3 °C (etylacetat) erholdes.

L. 8-benzyloksi-6-etoksykarbonyl-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin

En blanding av 4 g 8-benzyloksi-6-brom-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin, 0,4 g palladium(II)acetat, 1,33 g trifenyfosfin, 10 ml trietylamin og 50 ml etanol varmes i en karbonmonoksidatmosfære i en autoklav (5 bar) i 16 h, og de flyktige komponenter stripes av in vacuo og kromatograferes på silikagel (eluent: etylacetat). 2,4 g av tittelforbindelsen med smeltepunkt 140-1 °C (dietyleter) erholdes.

M. 6-etoksykarbonyl-2,3-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-8-on

3 g 8-benzyloksi-6-etoksykarbonyl-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin, suspendert i 50 ml etanol, behandles med 0,5 g 10 % styrke palladium/aktivert karbon og hydrogeneres under et hydrogentrykk på 50 bar i 20 timer ved en oljebadtemperatur på 75 °C. Etter avkjøling filtreres katalysatoren fra, filtratet konsentreres til 1/5 av volumet in vacuo og det fargeløse presipitat dannet her filtreres fra.

Filtratet av presipitatet konsentreres til tørrhet og kromatograferes på silikagel (eluent: metylenklorid/metanol 100/3). 0,32 g 6-etoksykarbonyl-8-hydroksey-2,3-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin erholdes. For
5 konversjon til tittelforbindelsen, løses det i kloroform, behandles med 1,6 g mangandioksid og omrøres ved romtemperatur i 20 h. Presipitatet filtreres fra, filtratet konsentreres til tørrhet in vacuo og det erholdte residu renses på silikagel (eluent: metylenklorid/metanol 13/1).
10 0,2 g av tittelforbindelsen med smeltepunkt 138-40 °C (dietyleter) erholdes.

N. 8-benzyloksi-6-hydroksymetyl-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin

En løsning av 1,2 g 8-benzyloksi-6-etoksykarbonyl-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin i 20 ml tetrahydrofuran behandles i små porsjoner med 0,2 g litiumaluminiumhydrid ved
15 romtemperatur, omrøres i en time og behandles suksessivt med 0,2 ml vann, 0,2 ml 6 molar natriumhydroksidløsning og 0,6 ml vann. Den ekstraheres deretter to ganger med metylenklorid (50 ml hver gang), de kombinerte organiske faser
20 konsentreres til tørrhet in vacuo og residuet renses på silikagel (eluent: metylenklorid/metanol 13/1). 0,4 g av tittelforbindelsen med smeltepunkt 213-5 °C (acetone) erholdes.

25 **O. 6-hydroksymetyl-2,3-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-8-on**

Analogt med prosessen beskrevet i eksempel M, erholdes tittelforbindelsen startende fra 8-benzyloksi-6-hydroksymetyl-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin ved debenzyle-
30 ring/hydrogenering med palladium/aktivert karbon.

P. 2,3-dimetyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyridin-8-on

a) 500 g (2,35 mol) 8-amino-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin (se EP-A-299470) og 150 g palladium på aktivert

karbon (10 % Pd), suspendert i 5,0 l 6 N saltsyre, omrøres ved 50 °C i 24 h under et hydrogentrykk på 10 bar. Katalysatoren filtreres fra og reaksjonsblandingen konsentreres til 2,0 l in vacuo. Den erholdte løsning ekstraheres med 5 diklormetan. Den vandige fase justeres til pH 4,8 - 5,0 ved å anvende konsentrert ammoniakkløsning og ekstraheres igjen med diklormetan. Denne prosedyre gjentas ti ganger. De kombinerte organiske faser tørkes over natriumsulfat og konsentreres. Råproduktet krystalliseres fra isopropanol. 10 334,1 g av tittelforbindelsen erholdes i form av bleke brune krystaller med smeltepunkt 178,5 °C (isopropanol).

Tittelforbindelsen kan alternativt fremstilles som følger:

b) En blanding av 252 g 8-benzyloksi-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin, 84 g natriumhydrogenkarbonat, 27 g pal- 15 ladium/karbonkatalysator (10 % styrke) i 500 ml metanol hydrogeneres i begynnelsen med hydrogen (5 bar) i en autoklav ved 40 °C (20 h). Temperaturen reduseres deretter til 20° og hydrogentrykket til 2 bar og hydrogenering fortsetter inntil den langsomme absorpsjon av hydrogen fulstendig 20 er (ca 10 h, TLC-sjekking). Katalysatoren filtreres deretter fra, filterkaken vaskes med 200 ml metanol, filtratet konsentreres til tørrhet in vacuo, omrøres med 200 ml kloroform og det uløselige materiale filtreres fra. Filterkaken vaskes godt med 150 ml kloroform og filtratet konsen- 25 treres til tørrhet in vacuo. 142 g av tittelforbindelsen med smeltepunkt 178-9 °C (2-propanol) erholdes.

Q. 2-metyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyridin-8-on

Analogt med prosessen beskrevet i eksempel Pa, erholdes tittelforbindelsen startende fra forbindelsen 8-amino-2- 30 metylimidazo[1,2-a]pyridin beskrevet i EP-A-299470.

R. 3-formyl-2-metyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyridin-8-on

Analogt med prosessen beskrevet i eksempel Pa, erholdes tittelforbindelsen startende fra forbindelsen 8-amino-3-formyl-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin beskrevet i EP-A-299470.

5 **S. 6-klor-2-metyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyridin-8-on**

Analogt med prosessen beskrevet i eksempel M, erholdes tittelforbindelsen startende fra 8-benzyloksy-6-klor-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin (EP-A-299470) ved debenzyle-ring/hydrogenering med palladium/aktivert karbon.

10 **T. 6-klor-3-formyl-2-metyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyridin-8-on**

Analogt med prosessen beskrevet i eksempel M, erholdes tittelforbindelsen startende fra 8-benzyloksy-6-klor-3-formyl-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin (EP-A-299470) ved de-
15 benzylering/hydrogenering med palladium/aktivert karbon.

U. 8-benzyloksy-6-metoksymetyl-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin

En suspensjon av 1,2 g 8-benzyloksy-6-hydroksymetyl-2,3-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin i 12 ml dimetylformamid be-
20 handles med 0,36 g 60 % styrke natriumhydrid i parafin under en inert gassatmosfære, omrøres i 30 minutter ved romtemperatur inntil gassutviklingen er fullstendig, og behandles deretter ved romtemperatur med 0,56 ml metyljodid. Etter en reaksjonstid på en time, helles den i 100 ml
25 isvann og ekstraheres 3 ganger med 100 ml etylacetat hver gang. De organiske faser kombineres og vaskes med vann. Løsningsmidlet strippest av in vacuo og det oljeaktige residu kromatograferes på silikagel (eluent: metylenklorid/metanol=100/1). 0,34 g av tittelforbindelsen med
30 smeltepunkt 107 °C (dietyleter) erholdes.

V. 6-metoksymetyl-2,3-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-8-on

19,2 g 8-benzyloksi-6-metoksymetyl-2,3-dimetylimidazo[1,2-
 a]pyridin, løst i 100 ml metanol, behandles med 1,9 g pal-
 ladium (10 % styrke på aktivert karbon, Merck) og hydroge-
 neres med hydrogen ved 80 °C ved å anvende et trykk på 50
 5 bar. Etter at absorpsjon av hydrogen er fullstendig, fil-
 treres katalysatoren fra, vaskes med metanol og metylen-
 klorid og det kombinerte filtrat konsentreres til tørrhet
 in vacuo. Etter rensing på silikagel (eluent: metylenklo-
 rid/metanol=13/1), erholdes 7,6 g av tittelforbindelsen med
 10 smeltepunkt 103-104 °C.

**W. (7R,8R,9R)-10-acetyl-3,9-difenyl-7-(2-metoksyetoksy)-2-
 metyl-8-pivaloyloksy-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-
 h][1,7]naftyridin**

2,61 g (4,67 mmol) (7R,8R,9R)-10-acetyl-3-brom-7-(2-metok-
 15 syetoksy)-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7,8,9,10-tetra-
 hydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin, 0,63 g (5,14 mmol) fe-
 nylborsyre, 0,89 g (15,4 mmol) KF (spraytørket), 0,14 g
 (0,15 mmol) Pd₂(dba)₃, 0,07 g (0,36 mmol / 10 vekt% løsning
 i heksan)P(t-Bu)₃ og THF (30 ml) tilsettes til et Schlenk-
 20 rør under argon. Etterpå evakueres Schlenk-røret og etter-
 fylles med argon i en fryse-pumpe-tine syklusteknikk tre
 ganger. Reaksjonsblandingen omrøres under argon i 2 d ved
 25 °C. Deretter fortynnes reaksjonen ved å tilsette etyl-
 acetat og filtreres deretter gjennom silikagel. Det kon-
 25 sentrert råprodukt renses ved kolonnekromatografi (dietyl-
 eter / bensineter: 6 / 4) for å gi 1,80 g (3,24 mmol /
 70 %) av tittelforbindelsen som et amorft fargeløst fast
 stoff. ¹H-NMR (200MHz, [D₆] DMSO): δ = 1,20 (s, 9 H), 2,20
 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 3,40-3,57 (m, 2 H),
 30 3,88 (t, 2 H), 4,64 (d, 1 H), 5,35 (t, 1 H), 5,83 (d, 1 H),
 7,00 (d, 1 H), 7,10-7,30 (m, 5 H), 7,41-7,68 (m, 5 H), 8,24
 (d, 1 H).

**X. (7R,8R,9R)-10-acetyl-3-brom-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7,8,9,10-tetrahydroimida-
zo[1,2-h][1,7]naftyridin**

Til en på 0°C avkjølt løsning av 2,20 g (4,60 mmol)
 5 (7R,8R,9R)-10-acetyl-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7,8,9,10-tetrahydroimida-
 zo[1,2-h][1,7]naftyridin i etanol (20 ml) tilsettes 0,84 g
 (4,60 mmol) NBS og blandingen omrøres i 1 h. Etterpå
 stanses reaksjonen ved tilsetning av mettet vandig natri-
 10 umhydrogenkarbonatløsning og den ekstraheres to ganger med
 diklormetan. De kombinerte organiske faser vaskes med
 saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in
 vacuo. Råproduktet renses ved krystallisasjon (cykloheksan)
 for å gi 1,60 g (2,86 mmol / 62 %) av tittelforbindelsen
 15 som et fargeløst fast stoff med et smeltepunkt på 166-167
 °C (cykloheksan).

**Y. (7R,8R,9R)-10-acetyl-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fe-
nyl-8-pivaloyloksy-7,8,9,10-tetrahydroimi-
dazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

20 Til en på -30 °C avkjølt løsning av 7,40 g (17,6 mmol)
 (7R,8R,9R)-10-acetyl-7-hydroksy-2-metyl-9-fenyl-8-piva-
 loyloksy-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin i
 diklormetan (25 ml) og N-metyl-pyrrolidinon (25 ml) til-
 settes 4,00 g (19,3 mmol) metoksyetyltriflat og 1,40 g
 25 (35,2 mmol) natriumhydrid og den omrøres i ytterligere 2 h
 ved denne temperatur. Reaksjonen stanses ved tilsetning av
 mettet vandig ammoniumkloridløsning. Deretter ekstraheres
 blandingen to ganger med diklormetan. De kombinerte orga-
 niske faser vaskes med saltløsning, tørkes over natrium-
 30 sulfat og inndampes in vacuo. Råproduktet renses ved ko-
 lonnekromatografi (etylacetat / cykloheksan / trietylamin:
 5 / 4 / 1) for å gi 7,50 g (15,63 mmol / 89 %) av tittel-
 forbindelsen som et gult amorft fast stoff. ¹H-NMR
 (200MHz, [D₆] DMSO): δ = 1,19 (s, 9 H), 2,15 (s, 3 H), 2,38
 35 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,45-3,57 (m, 2 H), 3,83-3,93 (m,

2 H), 4,60 (d, 1 H), 5,31 (t, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,20 (s, 5 H), 7,74 (s, 1 H), 8,43 (d, 1 H).

**Z. (7R,8R,9R)-10-acetyl-3-klor-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7,8,9,10-tetrahydroimida-
zo[1,2-h][1,7]naftyridin**

Til en på 0 °C avkjølt løsning av 1,00 g (2,10 mmol) (7R,8R,9R)-10-acetyl-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7,8,9,10-tetrahydroimida-
zo[1,2-h][1,7]naftyridin i etanol (20 ml) tilsettes 0,28 g (2,10 mmol) NCS og blandingen omrøres i 2 h. Etterpå stanses reaksjonen ved tilsetning av mettett vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og ekstraheres to ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo. Råproduktet renses ved kolonnekromatografi (etyl-
acetat / cyloheksan: 1 / 1) for å gi 0,89 g (1,73 mmol / 82 %) av tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff med et smeltepunkt på 167-170 °C (cykloheksan).

**AA. (7R,8R,9R)-10-acetyl-3-brom-8-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-7-pivaloyloksy-7,8,9,10-tetrahydroimida-
dazo[1,2-h][1,7]naftyridin**

Til en på 0 °C avkjølt løsning av 0,40 g (0,83 mmol) (7R,8R,9R)-10-acetyl-8-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-7-pivaloyloksy-7,8,9,10-tetrahydroimida-
dazo[1,2-h][1,7]naftyridin i etanol (5 ml) tilsettes 0,15 g (0,83 mmol) NBS og blandingen omrøres i 1 h. Etterpå stanses reaksjonen ved tilsetning av mettett vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og den ekstraheres to ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo. Råproduktet renses ved kolonnekromatografi (eter / trietylamin: 95 / 5) for å gi 0,30 g (0,53 mmol / 65 %) av tittelforbindelsen som et amorft fast stoff. ¹H-NMR

(200MHz, [D₆] DMSO): δ = 0,96 (s, 9 H), 2,09 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 3,40-3,53 (m, 2 H), 3,69-3,98 (m, 2 H), 4,23 (t, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 7,16 (s, 5 H), 8,18 (d, 1 H).

5 **BB. (7R,8R,9R)-10-acetyl-7-hydroksy-2-metyl-8-pivaloyloksy-
sy-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimida-
zo[1,2-h][1,7]naftyridin**

Til en på 0 °C avkjølt suspensjon av 5,00 g (11,9 mmol) (7R,8R,9R)-10-acetyl-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-
10 7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin-7-on i 2-propanol tilsettes 1,60 g (23,80 mmol) natriumcyanoborhydrid, metylorange (0,5 ml / etanolisk løsning) og etanolisk saltsyre inntil løsningsfargen er varig rød. Denne blanding omrøres i ytterligere 2 h ved 0 °C. Deretter
15 stanses reaksjonen ved tilsetning av mettete vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og ekstraheres to ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo for å gi 4,90 g (11,6 mmol / 98 %) av tittelforbindingen som et amorft fast stoff. ¹H-NMR (200MHz, [D₆] DMSO):
20 δ = 1,21 (s, 9 H), 2,11 (s, 3 H), 2,37 (s, 1 H), 4,72 (t, 1 H), 5,04-5,10 (m, 1 H), 5,66 (d, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 7,17 (s, 5 H), 7,74 (s, 1 H), 8,45 (d, 1 H).

25 **CC. (8R,9R)-10-acetyl-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-
7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin-7-on**

Til en på 0 °C avkjølt løsning av 7,00 g (18,5 mmol) (8R,9R)-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin-7-on i toluen (70 ml) tilsettes 4,10 ml (55,5 mmol) acetylklorid og 7,70 ml (55,5
30 mmol) trietylamin og reaksjonsblandingen omrøres i 1 h ved 0 °C. Etterpå tilsettes ytterligere 4,10 ml (55,5 mmol) acetylklorid og 7,70 ml (55,5 mmol) trietylamin til reaksjonsblandingen og den varmes opp til 25 °C og omrøres ved denne temperatur i 1 h. Deretter stanses reaksjonen ved

tilsetning av mettet vandig ammoniumkloridløsning. Denne blanding ekstraheres to ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo. Råproduktet krystalliseres fra dietyleter for å gi 5,4 g (12,7 mmol / 70 %) av tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff med et smeltepunkt på 168-169 °C (dietyleter).

DD. (8R,9R)-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin-7-on

10 Til en på 0 °C avkjølt løsning av 10,5 g (35,8 mmol) (8R,9R)-8-hydroksy-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin-7-on i diklormetan (110 ml) tilsettes 5,70 ml (41,2 mmol) trietylamin, 0,22 g (1,80 mmol) dimetylaminopyridin og 5,10 ml (41,2 mmol) pivaloyl-
 15 klorid løst i diklormetan (10 ml). Reaksjonen omrøres i 2 h ved 0 °C og varmes opp til 25 °C og omrøres i ytterligere 24 h. Etterpå tilsettes 5,70 ml (41,2 mmol) trietylamin, 0,22 g (1,80 mmol) dimetylaminopyridin og 5,10 ml (41,2 mmol) pivaloylklorid til denne blanding og den omrøres i 18
 20 h ved 25 °C. Deretter stanses reaksjonen ved tilsetning av vann (100 ml). Den organiske fase separeres, vaskes med ammoniakkløsning, vaskes med vann to ganger, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo. Råproduktet krystalliseres fra 2-propanol for å gi 12,1 g (32,06 mmol /
 25 90 %) av tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff med et smeltepunkt på 145-147 °C (2-propanol).

EE. 2-metyl-7-[(2R,3S)-2,3-O,O-isopropyliden-3-fenylpropan-1-on-1-yl]-6,7-dihydro-5H-imidazo-8-imidazo[1,2-a]pyridin-8-on

30 Til en suspensjon av 5,00 g (33,3 mmol) 2-metyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyridin-8-on i THF (100 ml) tilsettes dråpevis ved 10 °C 35,0 ml (1M i THF / 35,0 mmol) NaHDMS og 4,90 ml (35,0 mmol) trietylamin. Reaksjonsblandingen omrøres i 1 h. Deretter akjøles blandingen ned til -

78 °C og 8,42 g (35,0 mmol) (2R,3S)-2,3-O,O-isopropyliden-3-fenyl-propionylklorid tilsettes langsomt. Reaksjonen omrøres i 2 h mellom -70 til - 60 °C og varmes opp til 25 °C og omrøres 4 h igjen. Reaksjonen stanses ved tilsetning av
 5 mettet vandig ammoniumklorid. Denne blanding ekstraheres to ganger med etylacetat. De kombinerte organiske faser vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo. Råproduktet filtreres over silikagel.

Produktfraksjonene konsentreres in vacuo og krystalliseres
 10 fra dietyleter for å gi 6,10 g (17,2 mmol / 51 %) av tittel forbindelsen som et fargeløst fast stoff med et smeltepunkt på 126 °C (dietyleter).

FF. 2-metyl-7-[(2R,3S)-2,3-O,O-isopropyliden-3-fenylpropan-1-on-1-yl]imidazo-8-imidazo[1,2-a]pyridin-8-ol

15 En blanding av 20,5 g (57,8 mmol) 2-metyl-7-[(2R,3S)-2,3-O,O-isopropyliden-3-fenylpropan-1-on-1-yl]-6,7-dihydro-5H-imidazo-8-imidazo[1,2-a]pyridin-8-on og 14,2 g (57,8 mmol) kloranil i dioksan (200 ml) omrøres i 40 h ved 50 °C.

Etterpå inndampes løsningsmidlet in vacuo og råblandingen
 20 renses ved kolonnekromatografi (toluen / dioksan / eddiksyre: 8 / 1 / 1). Produktfraksjonene konsentreres in vacuo og krystalliseres fra 2-propanol for å gi den fremskaffede forbindelse som et lysegult fast stoff 4,40 g (12,5 mmol / 21 %) med et smeltepunkt på 229 °C (2-propanol)

25 **GG. (8R,9R)-8-formyloksy-2-metyl-9-fenyl-7H-8,9-dihydro-pyran-7-on[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin**

En suspensjon av 4,40 g (12,5 mmol) 2-metyl-7-[(2R,3S)-2,3-O,O-isopropyliden-3-fenylpropan-1-on-1-yl]imidazo-8-imidazo[1,2-a]pyridin-8-ol i maursyre (100 ml) omrøres ved
 30 50 °C i 17 h. Etterpå fjernes syren in vacuo og residuet løses i diklormetan. Løsningen nøytraliseres med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo. Råproduktet renses ved kolonnekromatografi (diklormetan /

metanol: 80 / 1) for å gi den fremskaffede forbindelse som et fargeløst fast stoff 2,20 g (6,82 mmol / 55 %) med et smeltepunkt på 189-191 °C (acetone).

HH. (8R,9R)-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7H-8,9-dihydro-pyran-7-on[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin

Til en på 0 °C avkjølt løsning av 2,00 g (6,80 mmol) (8R,9R)-8-hydroksy-2-metyl-9-fenyl-7H-8,9-dihydro-pyran-7-on[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin i diklormetan (20 ml) tilsettes 2,34 g (34,0 mmol) imidazol, 1,27 g (10,2 mmol) dimetylaminopyridin og 2,51 ml (20,4 mmol) pivaloylklorid løst i diklormetan (10 ml). Reaksjonen omrøres i 2 h ved 0 °C, varmes opp til 25 °C og omrøres i ytterligere 24 h. Etterpå tilsettes 2,34 g (34,0 mmol) imidazol, 1,27 g (10,2 mmol) dimetylaminopyridin og 2,51 ml (20,4 mmol) pivaloylklorid til denne blanding og den omrøres i 48 h ved 25 °C. Deretter stanses reaksjonen ved tilsetning av vann. Den organiske fase separeres, vaskes med ammoniakkløsning, vaskes med vann to ganger, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo. Råproduktet renses ved kolonnekromatografi (etylacetat / sykloheksan: 1 / 1) for å gi 1,40 g (3,70 mmol / 54 %) av tittelforbindelsen som et amorft fast stoff. ¹H-NMR (200MHz, [D₆] DMSO): δ = 0,97 (s, 9 H), 2,33 (s, 3 H), 5,94 (d, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,47-7,50 (m, 3 H), 7,62-7,67 (m, 2 H), 7,90 (d, 1 H), 8,17 (d, 1 H).

II. (7R,8R,9R)-7-hydroksy-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin

Til en på 0 °C avkjølt suspensjon av 1,90 g (5,00 mmol) (8R,9R)-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7H-8,9-dihydro-pyran-7-on[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin i 2-propanol tilsettes 0,66 g (10,0 mmol) natriumcyanoborhydrid, metylorange (0,5 ml / etanolisk løsning) og etanolisk saltsyre inntil løsningsfargen er varig rød. Denne blanding omrøres i ytterligere 2 h ved 0 °C. Deretter stanses reaksjonen ved

tilsetning av mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og ekstraheres to ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo for å gi 1,90 g (4,99 mmol / 99 %) av tittelforbindelsen som et amorft fast stoff. ¹H-NMR (200MHz, [D₆] DMSO): δ = 0,88 (s, 9 H), 2,27 (d, 3 H), 4,91 (s, 1 H), 5,25-5,43 (m, 2 H), 7,39-7,50 (m, 5 H), 7,66 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H).

JJ. (7R,8R,9R)-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7H-8,9-dihydro-pyrano [2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin

Til en på -30 °C avkjølt løsning av 1,85 g (4,86 mmol) (7R,8R,9R)-7-hydroksy-2-metyl-9-fenyl-8-pivaloyloksy-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin i THF (35 ml)) tilsettes 1,11 g (5,35 mmol) metoksyetyltriflat og 10,2 ml (10,2 mmol) NaHDMS (1 M i THF) og den omrøres i ytterligere 10 min ved denne temperatur. Reaksjonen stanses ved tilsetning av mettet vandig ammoniumkloridløsning. Deretter ekstraheres blandingen to ganger med etylacetat. De kombinerte organiske faser vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes in vacuo for å gi 2,13 g (4,85 mmol / 100 %) av den ubearbeidede tittelforbindelse som et amorft fast stoff. ¹H-NMR (200MHz, [D₆] DMSO): δ = 0,89 (s, 9 H), 2,27 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 3,43-3,47 (m, 2 H), 3,57-3,67 (m, 1 H), 3,72-3,82 (m, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 5,35 (d, 1 H), 5,56 (d, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 7,39-7,50 (m, 5 H), 7,66 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H).

KK. 2-metoksykarbonyl-3-metyl-8-pivaloylaminoimidazo[1,2-a]pyridin

Til en omrørt løsning av 30 g 2-amino-3-pivaloylaminopyridin i 300 ml tørr tetrahydrofuran tilsettes dråpevis under argon 40 g 3-brom-2-oksobutansyre-metylester. Den brune løsning omrøres ved omgivelsestemperatur i 3 d. Den resulterende suspensjon helles i en blanding av isvann og etyl-

acetat og blandingen nøytraliseres ved tilsetning av 10 M natriumhydroksidløsning. Den organiske fase separeres og den vandige fase ekstraheres to ganger med etylacetat. De kombinerte organiske faser vaskes med vann og tørkes over vannfri natriumsulfat. Løsningsmidlet fjernes *in vacuo* og det blåfargede residu renses ved kolonnekromatografi på silikagel for å gi 35 g (78 %) av et lyst brunt fast stoff (smp. 132 °C).

10 **LL. 2-hydroksymetyl-3-metyl-8-pivaloylaminoimidazo[1,2-a]pyridin**

Til en løsning av 36,6 g 2-metoksykarbonyl-3-metyl-8-pivaloylaminoimidazo[1,2-a]pyridin i 400 ml tørr tetrahydrofuran tilsettes 5,5 g litiumaluminiumhydrid ved omgivelsestemperatur over en periode på 1 h. Reaksjonsblandingen hydrolyseres deretter forsiktig med 15 ml vann og 16 ml 15 % natriumhydroksidløsning. Presipitatet fjernes ved filtrering og vaskes grundig med tetrahydrofuran. Filtratet vaskes med 100 ml mettet ammoniumkloridløsning og konsentreres *in vacuo*. Residuet løses i 400 ml tetrahydrofuran / toluen 1:1 (vol/vol) og løsningsmidlet destilleres av ved 80 °C. Presipitatet filtreres fra og tørkes *in vacuo* for å gi 27,2 g (83 %) av tittelforbindelsen (smp. 186-187 °C).

MM. 2-klormetyl-3-metyl-8-pivaloylaminoimidazo[1,2-a]pyridin

25 Til en omrørt suspensjon av 13 g 2-hydroksymetyl-3-metyl-8-pivaloylaminoimidazo[1,2-a]pyridin i 500 ml tørr diklormetan tilsettes dråpevis en løsning av 6,5 g tionylklorid i 50 ml tørr diklormetan ved 0-5 °C for å gi en klar gul løsning. Etter 2 h hydrolyseres reaksjonsblandingen ved å tilsette 200 ml mettet natriumbikarbonatløsning under avkjøling. Den resulterende blanding overføres til en skilletrakt og ristes kraftig. Den organiske fase separeres, vaskes med vann og tørkes over vannfri natriumsulfat. Løs-

ningsmidlet fjernes *in vacuo* for å gi 12,7 g (92 %) av tittelforbindelsen (smp. 168 °C).

NN. 2-metoksymetyl-3-metyl-8-pivaloylaminoimidazo[1,2-a]pyridin

5 En løsning av 12,8 g 2-klormetyl-3-metyl-8-pivaloylaminoimidazo[1,2-a]pyridin i 600 ml tørr metanol refluxeres i 5 h. Reaksjonsblandingen konsentreres *in vacuo* til halve volumet. Etter tilsetning av 200 ml mettet natriumbikarbonatløsning, ekstraheres blandingen med dietyleter. Den
10 organiske fase vaskes med vann og tørkes over vannfri natriumsulfat. Fjerning av løsningsmidlet *in vacuo* gir 12,5 g (99 %) av tittelforbindelsen (smp. 104 °C).

OO. 7-[(2R,3S)-2,3-O-isopropyliden-3-fenylpropan-1-on-1-yl]-2-metoksymetyl-3-metyl-8-pivaloylaminoimidazo[1,2-a]pyridin

15 60 ml *tert*-butyllitiumløsning (1,5 M i *n*-pentan) tilsettes dråpevis til 50 ml vannfri dietyleter ved -90 °C med utelukkelse av fuktighet og under en argonatmosfære. En løsning av 11,0 g 2-metoksymetyl-3-metyl-8-pivaloylaminoimidazo[1,2-a]pyridin i 220 ml vannfri dietyleter tilsettes
20 ved en slik hastighet at temperaturen forblir ved -90 til -95 °C. Etter 15 min tilsettes en løsning av 21,7 g metyl (2R,3S)-2,3-O-isopropyliden-3-fenylpropionat i 20 ml dietyleter raskt (omtrent 1 min). Etter at tilsetning er
25 fullstendig fjernes avkjølingsbadet. Når en indre temperatur på -35 °C nås, tilsettes 40 ml metanol. Blandingen overføres til en skilletrakt og fortynnes med 700 ml vann. Etter separasjon av den organiske fase ekstraheres vannfasen to ganger med dietyleter. De kombinerte organiske
30 faser vaskes med vann, tørkes over vannfri natriumsulfat og inndampes *in vacuo*. Residuet renses på silikagel (eluent: dietyleter) og den således erholdte produktfraksjon renses ytterligere ved kromatografi på silikagel (eluent: acetonitril). Residuet koinndampes to ganger med

acetonitril og diklormetan og tørkes *in vacuo* for å gi 8,6 g (45 %) av tittelforbindelsen som et gult fast stoff (smp. 50-52 °C).

Kommersiell anvendbarhet

- 5 Forbindelsene med formelen 1 og deres salter har verdifulle farmakologiske egenskaper som gjør dem kommersielt anvendelige. Spesielt fremviser de en markert hemming av gastrisk sekresjon og en utmerket gastrisk og intestinal beskyttende virkning i varmblodige dyr, spesielt mennesker.
- 10 Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen adskiller seg her ved en høy virkningsselektivitet, en fordelaktig virkningsvarighet, en spesielt god enteral aktivitet, fraværet av signifikante bieffekter og en stor terapeutisk bredde.
- 15 "Gastrisk og intestinal beskyttelse" er i denne sammenheng forstått å bety forebyggingen og behandlingen av gastrointestinale sykdommer, spesielt gastrointestinale inflammatoriske sykdommer og lesjoner (slik som, for eksempel, magesår, duodenalsår, gastritt, hyperaciditet eller i medisinsk øyemed beslektet funksjonell gastropati), som kan forårsakes, for eksempel, av mikroorganismer (f.eks. *Helicobacter pylori*), bakterielle toksiner, medikamenter (f.eks. visse antiinflammatoriske og antirevmatiske midler), kjemikalier (f.eks. etanol), magesyre eller
- 25 stressituasjoner.

I sine utmerkede egenskaper, viser forbindelsene i henhold til oppfinnelsen seg overraskende å være klart overlegene forbindelsene kjent fra den tidligere teknikk i forskjellige modeller hvor de antiulcerogene og de antisekretoriske

30 egenskaper bestemmes. På grunn av disse egenskaper, er forbindelsene med formelen 1 og deres farmakologisk akseptable salter fremragende passende for anvendelse i human og veterinær medisin, hvor de anvendes, spesielt, for

behandlingen og/eller profylaksen av forstyrrelser i magen og/eller tarmen.

Oppfinnelsen omfatter likeledes anvendelsen av forbindelsene i henhold til oppfinnelsen for fremstillingen av medikamenter som anvendes for behandlingen og/eller profylaksen av de ovennevnte sykdommer.

En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er medikamenter som inneholder en eller flere forbindelser med formelen 1 og/eller deres farmakologisk akseptable salter.

Medikamentene fremstilles ved fremgangsmåter som er kjent per se og velkjente for fagmannen. Som medikamenter anvendes de farmakologisk aktive forbindelser (= aktive forbindelser) i henhold til oppfinnelsen enten som sådan, eller fortrinnsvis i kombinasjon med passende farmasøytiske eksipienser eller vehikler i form av tabletter, belagte tabletter, kapsler, suppositorier, plastre (f.eks. som TTS), emulsjoner, suspensjoner eller løsninger, Innholdet av den aktive forbindelse er fordelaktig mellom 0,1 og 95 % og det er mulig ved det hensiktsmessige valg av eksipiensene og vehiklene å oppnå en farmasøytisk administrasjonsform eksakt egnet for den aktive forbindelse og/eller for den ønskede virkningsinntreden og/eller for virkningsvarigheten (f.eks. en forsinket frigivelsesform eller en enterisk form).

Fagmannen er velkjent, på basisen av hennes/hans ekspertkunnskap, med eksipienser eller vehikler som er passende for de ønskede farmasøytiske formuleringer. I tillegg til løsningsmidler, gelformer, suppositoriebasiser, tabletteksipienser og andre aktive forbindelsesbærere, er det mulig å anvende, for eksempel, antioksidanter, dispergeringsmidler, emulgatorer, skumdempingsmidler, smakskorrigerere, preserveringsmidler, løsningsmidler, fargestoffer eller

spesielt permeabilitetsfremmere og komplekseringsmidler (f.eks. cyklodekstriner).

De aktive forbindelser kan administreres oralt, parenteralt eller perkutant.

5 Generelt har det vist seg fordelaktig i human medisin å administrere de(n) aktive forbindelse(r) i tilfelle av oral administrasjon i en daglig dose på omtrent 0,01 til omtrent 20, fortrinnsvis 0,05 til 5, spesielt 0,1 til 1,5, mg/kg kroppsvekt, hvis passende i form av flere, fortrinnsvis 2
10 til 4, individuelle doser for å oppnå det ønskede resultat. I tilfellet av parenteral behandling, lignende eller (spesielt i tilfellet av intravenøs administrasjon av de aktive forbindelser) kan som en regel lavere doser anvendes. Enhver fagmann kan lett bestemme den optimale
15 dose og administrasjonsmåte av de aktive forbindelser nødvendig i hvert tilfelle på basisen av hans/hennes ekspertkunnskap.

Hvis forbindelsene i henhold til oppfinnelsen og/eller deres salter skal anvendes for behandlingen av de oven-
20 nevnte sykdommer, kan de farmsøytiske preparater også inneholde en eller flere farmakologisk aktive bestanddeler av andre farmsøytiske grupper. Eksempler som kan nevnes er: beroligende midler (for eksempel fra gruppen bestående av benzodiazepinene, f.eks. diazepam), spasmolytika (f.eks.
25 bietamiverin eller camylofin), antikolinergika (f.eks. oksyfencyclimin eller fenkarbamid), lokal anestetika (f.eks. tetrakain eller prokain), og eventuelt også enzymer, vitaminer eller aminosyrer.

I denne sammenheng skal det spesielt fremheves kombinasjo-
30 nen av forbindelsene i henhold til oppfinnelsen med farmsøytika som hemmer syresekresjon, slik som, for eksempel, H₂-blokkere (f.eks. cimetidin, ranitidin), H⁺/K⁺-ATPaseinhibitorer (f.eks. omeprazol, pantoprazol), eller videre med

"perifere" antikolinergika (f.eks. pirenzepin, telenzepin) og med gastrinantagonister med det mål å øke hovedvirkningen på en additiv eller superadditiv måte og/eller for å eliminere eller redusere bieffektene, eller videre

5 kombinasjonen med antibakterielle aktive substanser (slik som, for eksempel, cefalosporiner, tetracykliner, penicilliner, makrolider, nitroimidazoler eller alternativt vismutsalter) for å kontrollere *Helicobacter pylori*. Antibakterielle aktive kombinasjonskomponenter som kan nevnes er,

10 for eksempel, mezlocillin, ampicillin, amoksisillin, cefalotin, cefoksitin, cefotaksim, imipenem, gentamycin, amikacin, erytromycin, ciprofloksacin, metronidazole, klaritromycin, azitromycin og kombinasjoner derav (f.eks. klaritromycin + metronidazol).

15 Farmakologi

Den utmerkede gastrisk beskyttende virkning og den gastriske sekresjonshemmende virkning av forbindelsene i henhold til oppfinnelsen kan demonstreres i undersøkelser på dyreeksperimentelle modeller. Forbindelsene i henhold til

20 oppfinnelsen undersøkt i modellen nevnt under har blitt utstyrt med nummer som tilsvarer numrene til disse forbindelser i eksemplene.

Testing av den sekresjonshemmende virkning på den perfuserte rottemage

25 I tabelle A under vises innflytelsen av forbindelsene i henhold til oppfinnelsen etter intravenøs administrasjon på syresekresjonen stimulert av pentagastrin på den perfuserte rottemage in vivo.

Tabell A

Nr.	Dose ($\mu\text{mol/kg}$) i.d.	Hemming av syresekresjon (%)
8	3	100
9	3	100
11	3	100
12a	3	100
12b	3	100
13	3	100
14	3	100
16	3	100
17	3	100
18	3	100
20	3	100
21	3	100
22	3	100

Metode

Abdomen på anestetiserte rotter (CD-rotter, hunn, 200-250 g; 1,5 g/kg i.m. uretan) ble åpnet etter trakeotomi ved hjelp av et median øvre abdominalt innsnitt og et PVC-kateter ble festet transoralt i spiserøret og et ytterligere kateter via mageporten slik at endene på slangen akkurat prosjekterte inn i det gastriske hulrom. Kateteret som fører fra mageporten førte utover gjennom en sideåpning i den høyre abdominale vegg.

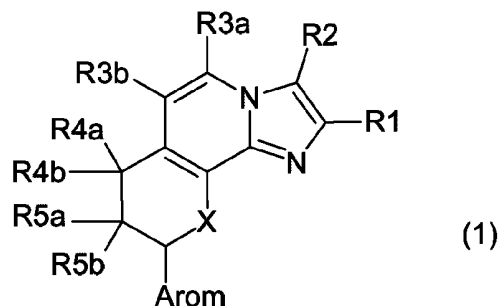
Etter grundig skylling (ca 50-100 ml), ble varm fysiologisk NaCl-løsning ved 37 °C kontinuerlig passert gjennom magesekken (0,5 ml/min, pH 6,8-6,9; Braun-Unita I). pH (pH meter 632, glasselektrode EA 147; $\phi = 5$ mm, Metrohm), og, ved titrering med en nylaget 0,01 N NaOH-løsning til pH 7 (Dosimat 665 Metrohm), den utskilte HCl ble bestemt i

effluenten, i hvert tilfelle samlet ved et intervall på 15 minutter.

- Den gastriske sekresjon ble stimulert ved kontinuerlig perfusjon av 1 µg/kg (= 1,65 ml/h) av i.v. pentagastrin (venstre femorale vene) ca 30 min etter slutten på operasjonen (dvs. etter bestemmelse av 2 preliminære fraksjoner). Substansene som skulle testes ble administrert intraduodenalt i 2,5 ml/kg væskevolum 60 min etter starten av den pentagastrin kontinuerlige infusjon.
- 10 Dyrenes kroppstemperatur ble holdt ved en konstant 37,8-38 °C ved infrarød stråling og varmeputer (automatisk, trinnløs kontroll ved hjelp av rektale temperatursensorer).

Patentkrav

1. Forbindelse med formel 1



hvor

- 5 R1 er 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl,
 R2 er hydrogen eller halogen,
 R3a er hydrogen,
 R3b er hydrogen,
 en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er
 10 hydroksyl, 1-4C-alkoksy, hydroksy-1-4C-alkoksy, 1-4C-
 alkoksy-1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy-1-
 4C-alkoksy, eller hvor R4a og R4b sammen er O
 (oksygen),
 en av substituentene R5a og R5b er hydrogen og den andre er
 15 hydroksyl, 1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-
 4C-alkoksy,
 Arom er fenyl, furanyl (furyl) eller tiofenyl (tienyl),
 X er O (oksygen) eller NH,
 og dens salter.
- 20 2. Forbindelse med formel 1 ifølge krav 1, hvor
 R1 er 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl,
 R2 er halogen,
 R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er hydroksyl, 1-4C-alkoksy, hydroksy-1-4C-alkoksy, 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy, eller hvor R4a og R4b sammen er O (oksygen),

en av substituentene R5a og R5b er hydrogen og den andre er hydrogen, hydroksyl, 1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

Arom er fenyl, furanyl (furyl) eller tiofenyl (tienyl),

X er O (oksygen) eller NH,

og dens salter.

3. Forbindelse med formel 1 ifølge krav 1, hvor

R1 er 1-4C-alkyl,

R2 er halogen,

R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er hydroksyl, 1-4C-alkoksy, hydroksy-1-4C-alkoksy, 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy, eller hvor R4a og R4b sammen er O (oksygen),

en av substituentene R5a og R5b er hydrogen og den andre er hydrogen, hydroksyl, 1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

Arom er fenyl,

X er O (oksygen) eller NH,

og dens salter.

4. Forbindelse med formel 1 ifølge krav 1, hvor

R1 er 1-4C-alkyl,

R2 er halogen,

R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

5 en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er
hydroksyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

en av substituentene R5a og R5b er hydrogen og den andre er
hydroksyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

Arom er fenyl,

X er O (oksygen) eller NH,

10 og dens salter.

5. Forbindelse med formel 1 ifølge krav 1, hvor

R1 er 1-4C-alkyl,

R2 er klor eller brom,

R3a er hydrogen,

15 R3b er hydrogen,

en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er
hydroksyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

en av substituentene R5a og R5b er hydrogen og den andre er
hydroksyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

20 Arom er fenyl,

X er O (oksygen) eller NH,

og dens salter.

6. Forbindelse med formel 1 ifølge krav 1, hvor

R1 er metyl,

25 R2 er klor eller brom,

R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

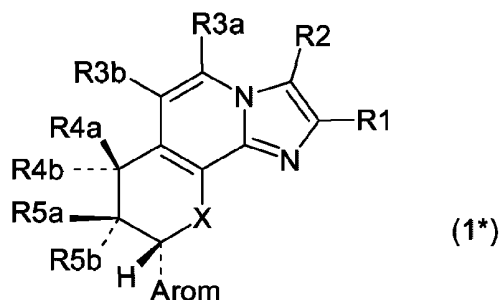
en av substituentene R5a og R5b er hydrogen og den andre er hydroksyl,

5 Arom er fenyl,

X er O (oksygen) eller NH,

og dens salter.

7. Forbindelse ifølge krav 1, som har den følgende formel 1*,



10

hvor

R1 er 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl,

R2 er hydrogen eller halogen,

R3a er hydrogen,

15 R3b er hydrogen,

en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er hydroksyl, 1-4C-alkoksy, hydroksey-1-4C-alkoksy, 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksey-1-4C-alkoksey-1-4C-alkoksey, eller hvor R4a og R4b sammen er O

20 (oksygen),

R5a er hydrogen, hydroksyl, 1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksey-1-4C-alkoksey,

R5b er hydrogen,

Arom er fenyl, furanyl (furyl) eller tiofenyl (tienyl),

X er O (oksygen) eller NH,
og dens salter.

8. Forbindelse med formel 1* ifølge krav 7, hvor

R1 er 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl,

5 R2 er halogen,

R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er
hydroksyl, 1-4C-alkoksy, hydroksy-1-4C-alkoksy, 1-4C-
10 alkoksy-1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy-1-
4C-alkoksy, eller hvor R4a og R4b sammen er O
(oksygen),

R5a er hydrogen, hydroksyl, 1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkok-
sy-1-4C-alkoksy,

15 R5b er hydrogen,

Arom er fenyl, furanyl (furyl) eller tiofenyl (tienyl),

X er O (oksygen) eller NH,

og dens salter.

9. Forbindelse med formel 1* ifølge krav 7, hvor

20 R1 er 1-4C-alkyl,

R2 er halogen,

R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er
25 hydroksyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

R5a er hydroksyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

R5b er hydrogen,

Arom er fenyl,

X er O (oksygen) eller NH,
og dens salter.

10. Forbindelse med formel 1* ifølge krav 7, hvor

R1 er metyl,

5 R2 er klor eller brom,

R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er
1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

10 R5a er hydroksyl,

R5b er hydrogen,

Arom er fenyl,

X er O (oksygen) eller NH,
og dens salter.

15 11. Forbindelse med formel 1 ifølge krav 1, hvor

R1 er 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl,

R2 er hydrogen,

R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

20 en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er
hydroksyl, 1-4C-alkoksy, hydroksy-1-4C-alkoksy, 1-4C-
alkoksy-1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy-1-
4C-alkoksy, eller hvor R4a og R4b sammen er O
(oksygen),

25 en av substituentene R5a og R5b er hydrogen og den andre er
hydrogen, hydroksyl, 1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-
4C-alkoksy,

Arom er fenyl, furanyl (furyl) eller tiofenyl (tienyl),

X er O (oksygen) eller NH,
og dens salter.

12. Forbindelse med formel 1 ifølge krav 1, hvor

R1 er 1-4C-alkyl,

5 R2 er hydrogen,

R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er
hydroksyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

10 R5a er hydroksyl

R5b er hydrogen,

Arom er fenyl,

X er O (oksygen) eller NH,
og dens salter.

15 13. Forbindelse med formel 1* som gitt krav 7, hvor

R1 er 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl,

R2 er hydrogen,

R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

20 en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er
hydroksyl, 1-4C-alkoksy, hydroksy-1-4C-alkoksy, 1-4C-
alkoksy-1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy-1-
4C-alkoksy, eller hvor R4a og R4b sammen er O
(oksygen),

25 en av substituentene R5a og R5b er hydrogen og den andre er
hydrogen, hydroksyl, 1-4C-alkoksy eller 1-4C-alkoksy-1-
4C-alkoksy,

Arom er fenyl, furanyl (furyl) eller tiofenyl (tienyl),

X er O (oksygen) eller NH,
og dens salter.

14. Forbindelse med formel 1* som gitt i krav 7, hvor

R1 er 1-4C-alkyl,

5 R2 er hydrogen,

R3a er hydrogen,

R3b er hydrogen,

en av substituentene R4a og R4b er hydrogen og den andre er
hydroksyl eller 1-4C-alkoksy-1-4C-alkoksy,

10 R5a er hydroksyl,

R5b er hydrogen,

Arom er fenyl,

X er O (oksygen) eller NH,

og dens salter.

15 15. Forbindelse som er valgt fra gruppen bestående av

(7R,8R,9R)-7,8-dihydroksy-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetra-
hydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin,

(7S,8R,9R)-8-hydroksy-2-metyl-7-(2-metoksyetoksy)-9-fenyl-
7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin,

20 (7R,8R,9R)-8-hydroksy-2-metyl-7-(2-metoksyetoksy)-9-fenyl-
7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin,

(7R,8R,9R)-3-brom-8-hydroksy-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-
fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin,

25 (7R,8R,9R)-3-klor-8-hydroksy-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-
fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin,

(7R,8R,9R)-3-brom-7-hydroksy-8-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-
fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin,

(7R, 8R, 9R)-3-klor-8-hydroksy-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,

(7R, 8R, 9R)-8-hydroksy-7-(2-metoksyetoksy)-2-metyl-9-fenyl-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,

5 (7R, 8R, 9R)-7,8-dihydroksy-2-metyl-9-fenyl-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,

(7S, 8R, 9R)-7,8-dihydroksy-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin,

(7R, 8R, 9R)-8-hydroksy-7-metoksy-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin,

(7S, 8R, 9R)-8-hydroksy-7-metoksy-2-metyl-9-fenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naftyridin

og dens salter.

16. Medikament omfattende en forbindelse ifølge et hvilket
15 som helst av kravene 1 til 14 og/eller et farmakologisk akseptabelt salt derav sammen med vanlige farmsøytiske eksipienser og/eller vehikler.

17. Anvendelse av forbindelsene ifølge et hvilket som
helst av kravene 1 til 14 og deres farmakologisk akseptable
20 salter for fremstillingen av medikamenter som anvendes for behandlingen og/eller profylaksen av gastrointestinale sykdommer.