(19) DANMARK

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **146655 B**

(21) Patentansøgning nr.: **0001/77**

(51) Int.Cl.[3]: **C 07 D 471/04**

(22) Indleveringsdag: **03 jan 1977**

(41) Alm. tilgængelig: **08 jul 1977**

(44) Fremlagt: **28 nov 1983**

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: **07 jan 1976 GB 573/76** **29 jun 1976 GB 27071/76**

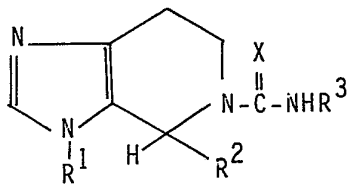
(71) Ansøger: **SOCIETA *FARMACEUTICI ITALIA S.P.A.; I 20121 Milano, IT.**

(72) Opfinder: **Giuliana *Arcari; IT, Luigi *Bernardi; IT, Giovanni *Falconi; IT, Fulvio *Luini; IT, Giorgio *Palamidessi; IT, Ugo *Scarponi; IT.**

(74) Fuldmægtig: **Nørrejysk Patentbureau ApS**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4,5,6,7–tetrahydroimidazo–(4,5–c)–pyridinderivater**

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridinderivater med den almene formel



I

DK 146655 B

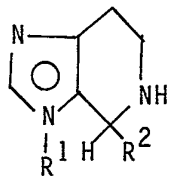
hvori R^1 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer,

R^2 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, en cycloalkylgruppe med 3 til 6 carbonatomer, eller en phenyl-, thienyl-, eller furylgruppe,

R^3 er et hydrogenatom, en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, en allylgruppe, en cycloalkylgruppe med 3 til 6 carbonatomer eller en phenylgruppe, og

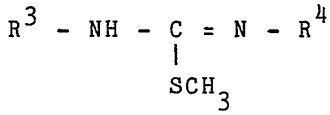
X er O,S eller NR^4, hvori R^4 er et hydrogenatom eller en cyanogruppe, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man kondenserer en 4,5,6,7- tetrahydro-imidazo-[4,5-c] -pyridin med den almene formel



II

hvori R^1 og R^2 er som angivet ovenfor, med alkylisocyanat med den almene formel R^3 - NCO, hvori R^3 har den ovenfor angivne betydning, med isothiocyanat med den almene formel R^3 - NCS, hvori R^3 har den ovenfor angivne betydning, eller med substitueret S-methylthiourea med den almene formel



III

hvori R^3 og R^4 er som angivet ovenfor, i et opløsningsmiddel valgt blandt ethanol, acetonitril eller dioxan ved opvarmning under tilbagesvaling i 4 til 12 timer, hvorefter en opnået forbindelse, om ønsket, omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, eller et opnået salt omdannes til den frie base.

De omhandlede forbindelser har vist sig at have en god tolerans og at hæmme både antallet af eksperimentelle ulcera og den gastriske sekretion hos forsøgsdyr. Således skulle de vise sig nyttige i terapien af gastriske og duodenale ulcera hos mennesket.

Aktiviteten af disse forbindelser er blevet bestemt hos rotter ved anti-ulcer- og anti-sekretoriske-forsøg. Methiamid, som er velkendt for sin antisekretoriske aktivitet (Wyllie et al.: Gut, 1973, 14, 424), og som betragtes som et af de mest aktive stoffer indenfor dette område, blev valgt som referencestandard. (S. Dai et al., Eur.J. Pharm., 1975, 33, 277).

1. Hæmning af restraint ulcera hos rotter (Bonfils et. al., Therapie, 1960, 15, 1096). Seks Sprague-Dowley hanrotter (100-200 g), som havde fastet i 24 timer, blev anvendt til hver gruppe.

Et kvadratisk, fleksibelt, småmasket ståltrådsnet blev anvendt til immobilisering. Efter 4 timers immobilisering blev rotterne dræbt, deres maver blev fjernet og læsionerne talt under dissektionsmikroskop.

De opnåede resultater blev opført i tabel I, hvori værdierne er givet som ED_{50}.

Forbindelserne blev administreret subkutant (s.c.) (10 mg/kg) umiddelbart før immobilisering eller oralt (os) (50 mg/kg) én time før.

2. Hæmning af gastrisk sekretion hos rotter (Shay, Gastroenterologi, 1945, 43, 5). Gastrisk antisekretorisk aktivitet blev evalueret hos rotter ved pylorus-ligatur-teknik.

Seks Sprague-Dowley hanrotter (110-130 g) blev anvendt til hver gruppe. Fireogtyve timer før forsøget blev rotterne berøvet føden, men deres vandforsyning blev opretholdt.

På operationsdagen blev pylorus ombundet under let etheranæstesi. Fire timer efter ombindingen blev rotterne dræbt, mavesekretet blev opsamlet og centrifugeret ved 3500 omdr./min. i 10 minutter, og voluminet, uden sediment, blev bestemt. Mængden af fri saltsyre i mavesaften blev bestemt ved titrering med

0,01 N natriumhydroxidopløsning under anvendelse af Topfer's indikator. Hver forbindelse, i en dosis på 50 mg/kg, blev injiceret subkutant på ombindingstidspunktet.

Tabel I viser de opnåede resultater udtrykt som ED_{50}. Forbindelsernes referencenumre forklares i nedenstående eksempler.

Tabel I

ED_{50} for anti-ulcer og anti-sekretorisk aktivitet

Forbindelse	Anti-ulcer		Anti-sekretorisk
	s.c.	p.o.	s.c.
Methiamid	14	64	60
386/1087	0,9	3,1	6
1068	0,6	2,4	50
1116	10	34	23
1184	0,64	11	22
1286	0,85	8,5	34
1287	19	50	50
1293	6	25	8
1359	5	1,8	40
1360	10	5,6	19
1361	10	25	50
1367	3,3	6	50
1316	0,75	6,6	50
1348	0,1	0,55	18
1350	6,5	5,6	50
1365	2	3,8	50
1366	0,75	3,8	17

I betragtning af at mange anti-ulcer midler udviser en bemærkelsesværdig anti-cholinerg aktivitet, er nogle derivater også blevet vurderet oralt for deres antagonisme overfor cromodacriorrhea induceret af carbacholin hos rotter (Winburg M. et al.: J. Pharm. Exp. Therep., 1949, 95, 53).

Som det fremgår af tabel II, der viser forholdene med ED_{50}'erne for den anti-cholinerge og anti-ulcerative aktivitet, udviser nogle derivater anti-ulcer aktivitet ved doser 5 til 25 gange lavere end de, der er aktive som anti-cholinerge.

For både atropin og methiamid er et sådant forhold ca. 2.

Tabel II - ED_{50} hos rotter per os

Forbindelse	Anti-cholinerge	Anti-cholinerge ED_{50} / /Anti-ulcer ED_{50}
Atropin	0,8	2
Methiamid	85	1,33
386/1286	50	5,88
1359	45,5	25,28
1360	76	13,57
1316	70	10,61
1348	7,8	14,18
1350	100	17,86
1365	21	5,53

Indenfor det terapeutiske område kan de omhandlede produkter administreres ad oral eller parenteral vej.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse belyses ved følgende eksempler.

Eksempel 1

5-(N-methyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1068).

En opløsning af 1 g 4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (Farmaco, Ed. Sci., 1967, 22, 821) og 0,65 g methylisothiocyanat i 20 ml ethanol opvarmes under tilbagesvaling i 8 timer. Opløsningen afkøles og filtreres, der fås 1,15 g 5-(N-methyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin, smp. 228°C.

Eksempel 2

5-(N-ethyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1293).

En opløsning af 1,85 g 4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin og 2 g ethylisothiocyanat i 15 ml acetonitril opvarmes under tilbagesvaling i 7 timer. Opløsningen afkøles og filtreres, der fås 2,5 g 5-(N-ethyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin, smp. 185°C.

Eksempel 3

5-(N-n-propyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1361).

Fremgangsmåde som i eksempel 1, men med anvendelse af propylisothiocyanat, produktet opnås i 81 % udbytte, smp. 151°C.

Eksempel 4

5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1087).

En opløsning af 2 g 4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin-hydrochlorid og 2,5 g isopropylisothiocyanat i 20 ml acetonitril og 5 ml ethanol opvarmes under tilbagesvaling i 8 timer. Fordampning af opløsningsmidlet

efterlader en remanens som behandles med én ækvivalent ethanolisk hydrogenchlorid. Fordampning af opløsningsmidlet efterlader en remanens som krystalliseres fra acetone, hvorved der fås 2,5 g 5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin-hydrochlorid, smp. 170°C.

Eksempel 5

5-(N-n-butyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1331).

Fremgangsmåde som i eksempel 1, men med anvendelse af butylisothiocyanat, produktet opnås i 75% udbytte , smp. 130°C.

Eksempel 6

5-(N-cyclohexyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1294).

Fremgangsmåde som i eksempel 2, men med anvendelse af cyclohexylisothiocyanat, produktet opnås i 82% udbytte, smp. 183°C.

Eksempel 7

4-Ethyl-5-(N-methyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1214).

En opløsning af 2,9 g 4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (Farmaco, Ed. Sci., 1967, 22, 821) og 3 g methylisothiocyanat i 32 ml acetonitril og 8 ml ethanol opvarmes under tilbagesvaling i 8 timer. Opløsningen indampes i vakuum, og remanensen krystalliseres fra diethylether, hvorved der opnås 3 g 4-ethyl-5-(N-methyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin, smp, 230°C.

Eksempel 8

5-(N-allyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1185).

Fremgangsmåde som i eksempel 2, men med anvendelse af allylisothiocyanat, produktet opnås i 71% udbytte, smp. 172°C.

Eksempel 9

4-Ethyl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1184).

Fremgangsmåde som i eksempel 7, men med anvendelse af isopropylisothiocyanat, produktet opnås i 79% udbytte, smp. 215°C.

Eksempel 10

4-Ethyl-5-(N-allyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1216).

Fremgangsmåde som i eksempel 7, men med anvendelse af allylisothiocyanat, produktet opnås i 70% udbytte, smp. 205°C.

Eksempel 11

4-Ethyl-5-(N-butyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1215).

Fremgangsmåde som i eksempel 7, men med anvendelse af butylisothiocyanat, produktet opnås i 75% udbytte, smp. 180°C.

Eksempel 12

4-Phenyl-5-(N-methyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1254).

En opløsning af 3,5 g 4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (Farmaco, Ed. Sci., 1967, 22, 821) og 3,5 g methylisothiocyanat i 55 ml dioxan opvarmes under tilbagesvaling i 4 timer. Opløsningen afkøles og filtreres, hvorved der fås 3,6 g 4-ohenyl-5-(N-methyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin, smp. 228°C.

Eksempel 13

4-Phenyl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1253).

Fremgangsmåde som i eksempel 12, men med anvendelse af isopropylisothiocyanat, produktet opnås i 80% udbytte, smp. 198°C.

Eksempel 14

4-isopropyl-5-(N-methyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1257).

Til en opløsning af 20 g histamin-dihydrochlorid i 54 ml vand og 440ml methanol sættes 19,6 g natriumhydroxid opløst i 54 ml vand og 25 ml isobutyraldehyd, og opløsningen opvarmes under tilbagesvaling i 24 timer. Opløsningen gøres derefter sur med 200 ml konc. saltsyre og inddampes i vakuum. Remanensen optages i methanol. Det methanoliske ekstrakt inddampes i vakuum, hvorved der fås 23 g 4-isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin-dihydrochlorid, smp. 238°C, hvorfra den frie base, smp. 112°C, opnås ved ionbytning på Amberlite (handelsnavn) IRA 410. En opløsning af 1,3 g af basen i 10 ml dioxan behandles med 1,3 g methylisothiocyanat og opvarmes under tilbagesvaling i 4 timer. Opløsningen afkøles og filtreres, hvorved der fås 1,4 g 4-isopropyl-5-(N-methyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin, smp. 240°C.

Eksempel 15

4-isopropyl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1258).

Fremgangsmåde som i eksempel 14, men med anvendelse af isopropylisothiocyanat, produktet opnås i 80% udbytte, smp. 203°C.

Eksempel 16

3-Methyl-5-(N-methyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1276).

En opløsning af 1 g 3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin og 1 g methylisothiocyanat i 10 ml acetonitril opvarmes under tilbagesvaling i 4 timer. Opløsningen afkøles og filtreres, hvorved der fås 0,9 g 3-methyl-5-(N-methyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin, smp. 235°C.

Eksempel 17

3-Methyl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1286).

Fremgangsmåde som i eksempel 16, men med anvendelse af isopropylisothiocyanat, produktet opnås i 66% udbytte, smp. 205°C.

Eksempel 18

5-(N-Phenyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1116).

Fremgangsmåde som i eksempel 2, men med anvendelse af phenylisothiocyanat, produktet opnås i 82% udbytte, smp. 205°C.

Eksempel 19

5-(N-cyano-N'-methyl-guanyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1347).

En opløsning af 1,23 g 4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin og 1,29 g N,S-dimethyl-N'-cyano-isothiourea ($CH_3-NH-\underset{\underset{S-CH_3}{|}}{C}=N-CN$) i 15 ml acetonitril opvarmes under tilbagesvaling i 21 timer. Efter inddampning til tørhed, giver kromatografi af remanensen på silicagel (ethylacetat-ethanol som elueringsmiddel) 630 mg af den rene omhandlede forbindelse, smp. 240°C.

Eksempel 20

5-Guanyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1289).

En opløsning af 1,23 g 4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin og 0,9 g S-methyl-isothiourea i 15 ml acetonitril opvarmes under tilbagesvaling i 8 timer. Efter inddampning til tørhed, behandles remanensen med én ækvivalent ethanolisk hydrogenchlorid. Efter afkøling fås 1,4 g 5-guanyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin-monohydrochlorid, smp. 310°C.

Eksempel 21

4-Ethyl-5-guanyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1284).

Fremgangsmåde som i eksempel 20, 1,5 g 4-ethyl-5-guanyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin-monohydrochlorid, smp. 300°C (dekomposition), fås af 1,51 g 4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin.

Eksempel 22

4-Ethyl-5-(N-ethyl-guanyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1336).

En opløsning af 1,5 g 4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin og 1,18 g N-ethyl-S-methyl-isothiourea i 15 ml acetonitril opvarmes under tilbagesvaling i 8 timer. Efter inddampning til tørhed behandles remanensen med én ækvivalent ethanolisk hydrogenbromid. Efter afkøling fås 1,5 g 4-ethyl-5-(N-ethyl-guanyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin-monohydrobromid, smp. 275°C.

Eksempel 23

4-Ethyl-5-(N-isopropyl-guanyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1337).

Fremgangsmåde som i eksempel 22, men med anvendelse af N-isopropyl-S-methyl-isothiourea, hvorved der fås 1,6 g 4-ethyl-5-(N-isopropyl-guanyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin-monohydrobromid, smp. 280°C (dekomposition).

Eksempel 24

5-(N-ethyl-guanyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin.

Fremgangsmåde som i eksempel 22, monohydrobromidet af den omhandlede forbindelse fås i 50% udbytte af 4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin, smp. 268°.

Eksempel 25

5-(N-isopropyl-guanyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin.

Fremgangsmåde som i eksempel 23, monohydrobromidet af den omhandlede forbindelse fås i 55% udbytte af 4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin. smp. 285° C.

Eksempel 26

4-Phenyl-5-(N-methyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1261).

En opløsning af 3 g 4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin og 3,42 g methylisocyanat i 40 ml tør dioxan opvarmes under tilbagesvaling i 1,5 time. Inddampning til tørhed giver et fast stof (4,72 g), som vaskes med lidt ethylacetat, opløses i 60 ml methanol og behandles med 15 ml 2 N natriumhydroxid i 2 timer ved stuetemperatur. Efter neutralisation ekstraheres opløsningen med chloroform. Afdampning af opløsningsmidlet efterlader en remanens som optages i ethylacetat, hvorved der fås 2,5 g af den omhandlede forbindelse, smp. 180°C.

Eksempel 27

4-Phenyl-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1351).

Fremgangsmåde som i eksempel 26, men med anvendelse af isopropylisocyanat, hvorved der fås 3,11 g af den omhandlede forbindelse, smp. 245°C.

Eksempel 28

4-Ethyl-5-(N-methyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1295).

En opløsning af 1,51 g 4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin og 2,28 g methylisocyanat i 20 ml tør dioxan opvarmes under tilbagesvaling i 1,5 time. Opløsningen afkøles og filtreres. Det opnåede faste stof

opløses i 30 ml methanol og behandles med 7 ml 2 N natriumhydroxid i 2 timer ved stuetemperatur. Efter neutralisation ekstraheres opløsningen med chloroform. Afdampning af opløsningsmidlet efterlader en remanens som optages i ethylacetat. 1,05 g af den omhandlede forbindelse opnås herved, smp.240°C.

Eksempel 29

4-Ethyl-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1316).

Fremgangsmåde som i eksempel 28, men med anvendelse af isopropylisocyanat, hvorved den omhandlede forbindelse opnås i 70% udbytte, smp. 170°C.

Eksempel 30

5-(N-methyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1350).

Fremgangmåde som i eksempel 28, hvorved 1,8 g af den omhandlede forbindelse, smp. 213°C, fås af 2,46 g 4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin.

Eksempel 31

5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1348).

En opløsning af 2,46 g 4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin og 6,8 g isopropylisocyanat i 50 ml tør dioxan opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer. Efter inddampning til tørhed opløses remanensen i 25 ml methanol og behandles med 12,5 ml 2 N natriumhydroxid i 2 timer ved stuetemperatur. Efter neutralisation ekstraheres opløsningen med chloroform. Afdampning af opløsningsmidlet efterlader en remanens (2,21 g, olie), som behandles med én ækvivalent hydrogenchlorid i 2-propanol. Efter afkøling opnås 1,7 g 5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin-hydrochlorid, smp. 190°C.

Eksempel 32

5-(N-cyclopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1365)

En opløsning af 3,69 g 4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin og 7,47 g cyclopropylisocyanat i 20 ml tør dioxan opvarmes under tilbagesvaling i 1,5 time. Efter inddampning til tørhed opløses remanensen i 44 ml methanol og behandles med 11 ml 2 N natriumhydroxid i 1,5 time ved stuetemperatur. Efter neutralisation ekstraheres opløsningen med chloroform. Afdampning af opløsningsmidlet efterlader en remanens som optages i acetonitril, hvorved der fås 2,12 g af den omhandlede forbindelse, smp. 215°C.

Eksempel 33

5-(N-cyclopentyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1366).

Fremgangsmåde som i eksempel 32, men med anvendelse af cyclopentyl-isocyanat, hvorved der fås 3,46 g af den omhandlede forbindelse, smp. 225°C.

Eksempel 34

5-(N-cyclopentyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1360)

Fremgangsmåde som i eksempel 2, men med anvendelse af cyclopentyl-isothiocyanat, hvorved den omhandlede forbindelse fås i 60% udbytte, smp. 185°C.

Eksempel 35

5-(N-cyclopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1359).

En opløsning af 2,462 g 4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin og 2,97 g cyclopropylisothiocyanat i 20 ml acetonitril opvarmes under tilbagesvaling i 7 timer. Efter inddampning til tørhed kromatograferes

remanensen på silicagel (ethylacetat-ethanol som elueringsmiddel), hvorved der fås 1,42 g af den rene omhandlede forbindelse, smp. 185°C.

Eksempel 36

4-Cyclohexyl-5-(N-methyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1368).

Fremgangsmåde som i eksempel 14, hvorved 15,5 g 4-cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin, smp. 150°C, fås af 18,4 g histamin-dihydrochlorid og 24,4 ml hexahydrobenzaldehyd. En opløsning af 4-cyclo-hexyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin og 1,1 g methylisothio-cyanat i 30 ml acetonitril opvarmes under tilbagesvaling i 5 timer. Opløs-ningen afkøles og filtreres, og der opnås 2,50 g af den omhandlede forbin-delse, smp. 232°C.

Eksempel 37

4-Cyclohexyl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1367).

Fremgangsmåde som i eksempel 36, hvorved 2,53 g af den omhandlede forbindelse, smp. 218°C, fås af 2,05 g 4-cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin og 1,52 g isopropylisothiocyanat.

Eksempel 38

4-(2-thienyl)-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1369).

Fremgangsmåde som i eksempel 14, hvorved 15 g 4-(2-thienyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin, smp. 170°, fås af 18,4 g histamin-dihydrochlorid of 18,4 ml 2-thiophenaldehyd. En opløsning af 2,05 g 4-(2-thienyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin og 1,52 g isopro-pylisothiocyanat i 30 ml acetonitril opvarmes under tilbagesvaling i 5 timer. Opløsningen afkøles og filtreres, hvorved der fås 2,18 g af den om-handlede forbindelse, smp. 205°C.

Eksempel 39

4-(2-thienyl)-5-(N-methyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1383).

Fremgangsmåde som i eksempel 38, hvorved den omhandlede forbindelse fås i 66% udbytte, smp. 215°C.

Eksempel 40

4-(2-furyl)-5-(N-methyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1372).

Fremgangsmåde som i eksempel 14, hvorved 12 g 4-(2-furyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (olie) fås af 18,4 g histamin-dihydrochlorid og 16,6 g furfural. En opløsning af 1,89 g 4-(2-furyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin og 1,1 g methylisothiocyanat i 20 ml acetonitril opvarmes under tilbagesvaling i 5 timer. Opløsningen afkøles og filtreres, hvorved der fås 1,54 g af den omhandlede forbindelse, smp. 200°C.

Eksempel 41

4-(2-furyl)-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1373).

Fremgangsmåde som i eksempel 40, hvorved 1,61 g af den omhandlede forbindelse, smp. 195°C, fås af 1,89 g 4-(2-furyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin og 1,52 g isopropylisothiocyanat.

Eksempel 42

4-Cyclohexyl-5-(N-methyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1374).

Fremgangsmåde som i eksempel 28, hvorved 3,1 g af den omhandlede forbindelse, smp. 250°C, fås af 4,1 g 4-cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin.

Eksempel 43

4-Cyclohexyl-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1375).

Fremgangsmåde som i eksempel 29, hvorved 3,45 g af den omhandlede forbindelse, udkrystalliseret fra ethanol og med smp. 254°C, fås af 4,1 g 4-cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin.

Eksempel 44

4-(2-thienyl)-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1376).

Fremgangsmåde som i eksempel 26, men med anvendelse af isopropyliso-cyanat, hvorved 2,3 g af den omhandlede forbindelse, udkrystalliseret fra ethanol og med smp. 223°C (dekomposition), fås af 3,5 g 4-(2-thienyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin.

Eksempel 45

4-Isopropyl-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1377).

Fremgangsmåde som i eksempel 26, men med anvendelse af isopropyliso-cyanat, hvorved 2,8 g af den omhandlede forbindelse, udkrystalliseret fra acetonitril og med smp. 202°C, fås af 2,48 g 4-isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin.

Eksempel 46

4-(2-thienyl)-5-(N-methyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1378).

Fremgangsmåde som i eksempel 26, hvorved 1,14 g af den omhandlede forbindelse, udkrystalliseret fra acetonitril og med smp. 230°C, fås af 3,5 g 4-(2-thienyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin.

Eksempel 47

4-(2-furyl)-5-(N-methyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1379).

Fremgangsmåde som i eksempel 26, hvorved 1,55 g af den omhandlede forbindelse, udkrystalliseret fra acetonitril og med smp. 205°C, fås af 1,89 g 4-(2-furyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin.

Eksempel 48

4-(2-furyl)-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1382).

Fremgangsmåde som i eksempel 26, men med anvendelse af isopropylisocyanat, hvorved 2,23 g af den omhandlede forbindelse, udkrystalliseret fra acetonitril og med smp. 237°C, fås af 2,84 g 4-(2-furyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin.

Eksempel 49

3-Methyl-4-ethyl-5(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1391).

Fremgangsmåde som i eksempel 17, hvorved den omhandlede forbindelse fås i 50% udbytte, udkrystalliseret fra ethanol og med smp. 196°C.

Eksempel 50

4-Phenyl-5-guanyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1401).

Fremgangsmåde som i eksempel 20, hvorved monohydrochloridet af den omhandlede forbindelse fås i 80% udbytte, udkrystalliseret fra ethanol og med smp. 288°C (dekomposition).

Eksempel 51

4-Cyclohexyl-5-guanyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1405).

Fremgangsmåde som i eksempel 20, hvorved monohydrochloridet af den omhandlede forbindelse fås i 60% udbytte, udkrystalliseret fra ethanol og med smp. 305°C (dekomposition).

Af bekvemmelighedshensyn er der i nedenstående tabel III angivet de forskellige substituenter til forbindelserne med formlen I fra de praktiske eksempler.

TABEL III

Eksempel Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4	X
1	H	H	CH_3		S
2	H	H	C_2H_5		S
3	H	H	C_3H_7		S
4	H	H	i-C_3H_7		S
5	H	H	n-C_4H_9		S
6	H	H	cyclohexyl		S
7	H	C_2H_5	CH_3		S
8	H	H	allyl		S
9	H	C_2H_5	i-C_3H_7		S
10	H	C_2H_5	allyl		S
11	H	C_2H_5	n-C_4H_9		S
12	H	phenyl	CH_3		S
13	H	phenyl	i-C_3H_7		S

TABEL III (fortsat)

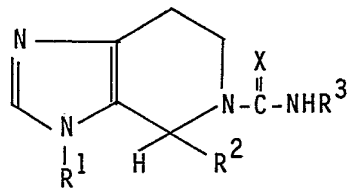
Eksempel Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4	X
14	H	i-C_3H_7	CH_3		S
15	H	i-C_3H_7	i-C_3H_7		S
16	CH_3	H	CH_3		S
17	CH_3	H	i-C_3H_7		S
18	H	H	phenyl		S
19	H	H	CH_3	CN	NR^4
20	H	H	H	H	NR^4
21	H	C_2H_5	H	H	NR^4
22	H	C_2H_5	C_2H_5	H	NR^4
23	H	C_2H_5	i-C_3H_7	H	NR^4
24	H	H	C_2H_5	H	NR^4
25	H	H	i-C_3H_7	H	NR^4
26	H	phenyl	CH_3		O
27	H	phenyl	i-C_3H_7		O
28	H	C_2H_5	CH_3		O
29	H	C_2H_5	i-C_3H_7		O
30	H	H	CH_3		O
31	H	H	i-C_3H_7		O
32	H	H	cyclopropyl		O
33	H	H	cyclopentyl		O
34	H	H	cyclopentyl		S
35	H	H	cyclopropyl		S
36	H	cyclohexyl	CH_3		S
37	H	cyclohexyl	i-C_3H_7		S
38	H	thienyl	i-C_3H_7		S

TABEL III (fortsat)

Eksempel Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4	X
39	H	thienyl	CH_3		S
40	H	furyl	CH_3		S
41	H	furyl	$\underline{i}\text{-}C_3H_7$		S
42	H	cyclohexyl	CH_3		O
43	H	cyclohexyl	$\underline{i}\text{-}C_3H_7$		O
44	H	thienyl	$\underline{i}\text{-}C_3H_7$		O
45	H	$\underline{i}\text{-}C_3H_7$	$\underline{i}\text{-}C_3H_7$		O
46	H	thienyl	CH_3		O
47	H	furyl	CH_3		O
48	H	furyl	$\underline{i}\text{-}C_3H_7$		O
49	CH_3	C_2H_5	$\underline{i}\text{-}C_3H_7$		S
50	H	phenyl	H	H	NR^4
51	H	cyclohexyl	H	H	NR^4

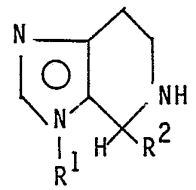
PATENTKRAV:

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridinderivater med den almene formel



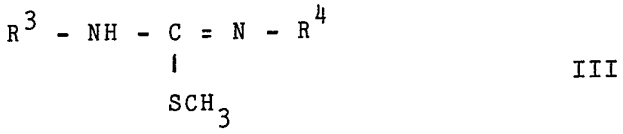
I

hvori R^1 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, R^2 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, en cycloalkylgruppe med 3 til 6 carbonatomer, eller en phenyl-, thienyl-, eller furylgruppe, R^3 er et hydrogenatom, en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, en allylgruppe, en cycloalkylgruppe med 3 til 6 carbonatomer eller en phenylgruppe, og X er O,S eller NR^4, hvori R^4 er et hydrogenatom eller en cyanogruppe eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t v e d , at man kondenserer en 4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]-pyridin med den almene formel



II

hvori R^1 og R^2 er som angivet ovenfor, med alkylisocyanat med den almene formel R^3 - NCO, hvori R^3 har den ovenfor angivne betydning, med isothiocyanat med den almene formel R^3 - NCS, hvori R^3 har den ovenfor angivne betydning, eller med substitueret S-methylthiourea med den almene formel



III

hvori R^3 og R^4 er som angivet ovenfor, i et opløsningsmiddel valgt blandt ethanol, acetonitril eller dioxan ved opvarmning under tilbagesvaling i 4 til 12 timer, hvorefter en opnået forbindelse, om ønsket, omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, eller et opnået salt omdannes til den frie base.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t v e d, at man fremstiller 3-methyl-5-(N-isopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t v e d, at man fremstiller 4-ethyl-5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t v e d, at man fremstiller 5-(N-methyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t v e d, at man fremstiller 5-(N-isopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t v e d, at man fremstiller 5-(N-cyclopropyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t v e d, at man fremstiller 5-(N-cyclopentyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t v e d, at man fremstiller 5-(N-cyclopropyl-thiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

Fremdragne publikationer: