



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 263 057 A5

4(51) C 07 D 401/14
C 07 D 471/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

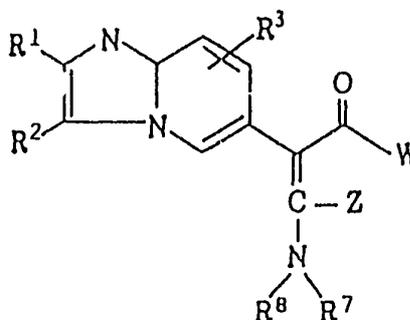
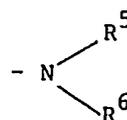
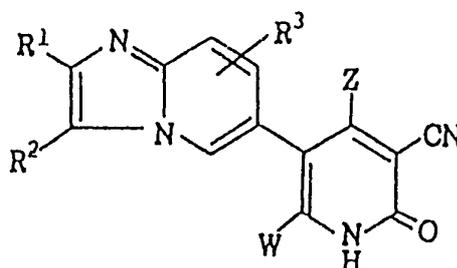
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 288 287 6	(22)	25.03.86	(44)	21.12.88
(31)	59,450/85	(32)	26.03.85	(33)	JP

- (71) siehe (73)
 (72) Yamanaka, Motosuke; Miyake, Kazutoshi; Suda, Shinji; Oohara, Hideto; Ogawa, Toshiaki, JP
 (73) Eisai CO. LTD, Tokyo, JP
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

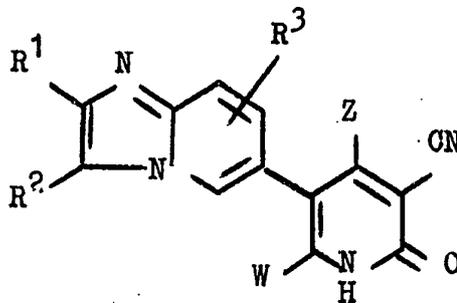
(54) Verfahren zur Herstellung von 5-(6-Imidazo[1,2-a]pyridinyl)pyridinderivaten

(57) Die Erfindung betrifft die Herstellung von neuen 5-(6-Imidazo[1,2-a]pyridinyl)pyridinderivaten der allgemeinen Formel, worin bedeuten: R¹ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Gruppe der Formel -CH₂R⁴, worin R⁴ eine Niedrigalkoxygruppe oder eine Gruppe der Formel bedeutet und worin R⁵ und R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeuten; R² ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom; R³ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe oder ein Halogenatom; W ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe; und Z ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe; oder ein Tautomer davor, sowie eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel, worin R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sein können und eine Niedrigalkylgruppe bedeuten und R¹, R², R³, W und Z die vorher angegebenen Bedeutungen haben, oder ein Tautomer davon, mit einem α-Cyanoacetamid umsetzt. Die dabei erhaltenen neuen Verbindungen haben eine cardiotonische Wirkung. Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der neuen Verbindungen zur Herstellung von cardiotonischen Arzneimitteln. Formeln

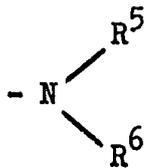


Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel

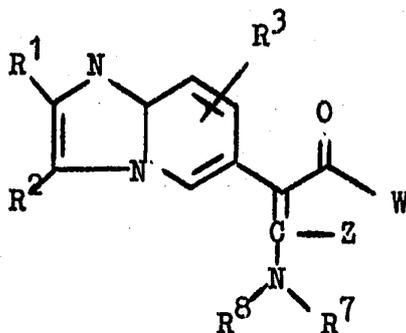


worin bedeuten: R^1 ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Gruppe der Formel $-CH_2R^4$, worin R^4 eine Niedrigalkoxygruppe oder eine Gruppe der Formel



bedeutet und worin R^5 und R^6 ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeuten; R^2 ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom; R^3 ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe oder ein Halogenatom; W ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe; und Z ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe; oder ein Tautomer davon, sowie eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon sowie gegebenenfalls eines Arzneimittels mit cardiotonischer Wirkung, dadurch gekennzeichnet, daß man

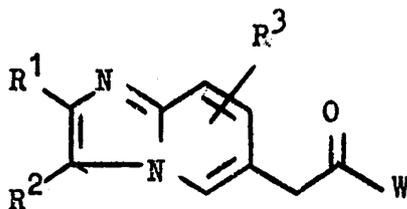
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



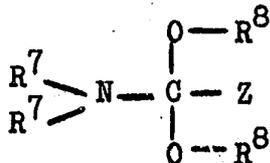
worin R^7 und R^8 gleich oder verschieden sein können und eine Niedrigalkylgruppe bedeuten und R^1 , R^2 , R^3 , W und Z die vorher angegebenen Bedeutungen haben, oder ein Tautomer davon, mit einem α -Cyanoacetamid umgesetzt,

oder

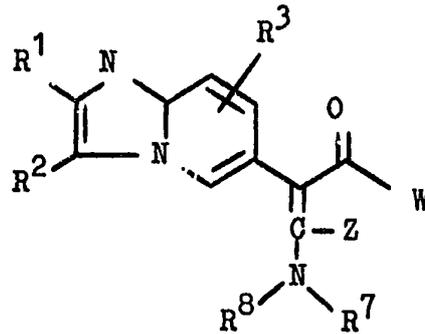
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^1 , R^2 , R^3 und W die vorher angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^7 und R^8 gleich oder verschieden sein können und eine Niedrigalkylgruppe bedeuten und Z die vorher angegebene Bedeutung hat, umgesetzt, unter Erhalt einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , W und Z die vorher angegebenen Bedeutungen haben; und anschließend die erhaltene Verbindung mit α -Cyanoacetamid umgesetzt, und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung als aktiven Wirkstoff zusammen mit einem üblichen pharmazeutischen Trägermaterial formuliert.

Verfahren zur Herstellung von 5-(6-Imidazo[1,2-a]pyridyl)pyridinderivaten

ANWENDUNGSGEBIET DER ERFINDUNG:

Die Erfindung betrifft die Herstellung von neuen 5-(6-Imidazo[1,2-a]pyridyl)pyridinderivaten mit ausgezeichneter cardiotonischer Wirkung. Sie betrifft insbesondere die Herstellung von neuen 5-(6-Imidazo[1,2-a]pyridyl)pyridinderivaten und pharmakologisch annehmbaren Salzen davon, sowie die Herstellung von Arzneimitteln, welche die neuen Verbindungen enthalten.

5

CHARAKTERISTIK DER BEKANNTEN TECHNISCHEN LÖSUNGEN:

Einer der Hauptgründe für ein Herzversagen durch Stauung ist eine Depression der Herzmuskelkontraktion. Für die Behandlung solcher Herzstörungen hat man bisher Digitaliszubereitungen verwendet. Digitaliszubereitungen sind

10

15

schon seit ca. 200 Jahren bekannt und nahezu ein Synonym für cardiotonische Mittel. Digitaliszubereitungen weisen jedoch Probleme auf, weil die effektiven Dosen und die toxischen Dosen eng beieinander liegen. Darüber
5 hinaus ist auch ihre Wirkung nicht immer ausreichend.

Cardiotone Mittel, welche auf die sympathischen Nerven einwirken, wie Isoprotrenol, Dopamin, Dobutamin etc., werden gleichfalls in grossem Masse angewendet. Diese
10 cardiotonischen Mittel haben jedoch nicht nur Nebenwirkungen, indem sie die Zahl der Herzschläge erhöhen und eine Arrhythmie verursachen, sondern sie zeigen ihre Wirkung auch nur, wenn sie durch intravenöse Tropfinjektion verabreicht werden. Infolgedessen kann man
15 diese cardiotonischen Mittel nicht für die Behandlung von chronischem Herzversagen verwenden. Man ist deshalb bestrebt, cardiotonische Mittel zu entwickeln, die oral verabreicht werden können und die eine ausreichend dauerhafte Wirkung haben; es besteht ein ernsthaftes Bedürfnis für solche cardiotonischen Mittel.
20

ZIEL DER ERFINDUNG:

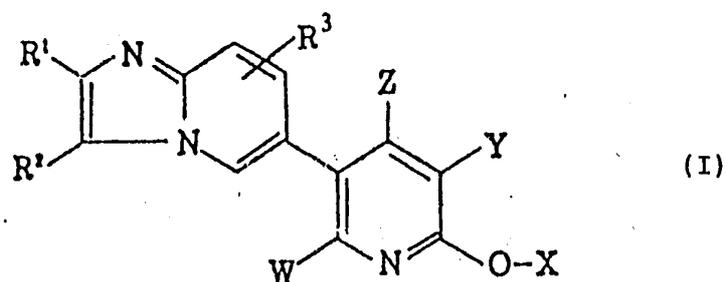
25

Ziel der Erfindung ist es, cardiotonische Mittel zur Verfügung zu stellen, die oral verabreicht werden können und die ihre cardiotonische Wirkung über einen langen Zeitraum beibehalten.

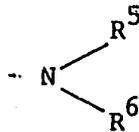
30

DARLEGUNG DES WESENS DER ERFINDUNG:

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung von neuen Imidazo[1,2-a]pyridinyl)pyridinderivaten der allgemeinen Formel (I)



worin bedeuten: X ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-
 gruppe; Y eine Cyanogruppe, Carboxamidogruppe, ein
 15 Wasserstoffatom, eine Aminogruppe oder ein Halogen-
 atom; Z ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkyl-
 gruppe; W ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkyl-
 gruppe; R¹ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl-
 gruppe, eine Gruppe der Formel -CH₂R⁴, in welcher R⁴
 20 eine Niedrigalkoxygruppe, eine Gruppe der Formel



bedeutet, in welcher R⁵ und R⁶ ein Wasserstoffatom
 oder eine Niedrigalkylgruppe oder eine Phenylgruppe
 bedeuten; R² ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom;
 und R³ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe

30

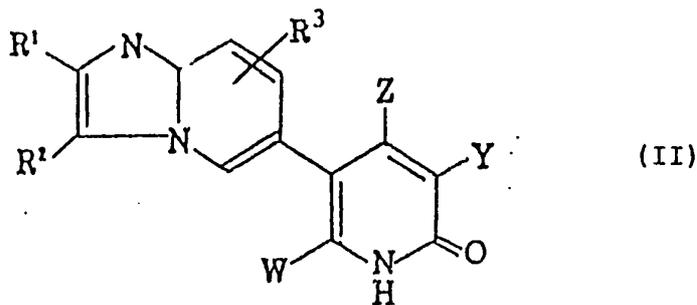
oder ein Halogenatom; sowie pharmakologisch annehmbare Salze davon.

Bei den erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel (I) kann die Niedrigalkylgruppe, die für Y, Z, W, R¹, R⁵, R⁶ und R³ steht, eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sein, beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isobutyl, 1-Methylpropyl, t-Butyl, n-Pentyl, 1-Ethylpropyl, Isoamyl und n-Hexyl. Die Niedrigalkoxygruppe, die für R⁴ steht, ist eine Niedrigalkoxygruppe, die den vorerwähnten Niedrigalkylgruppen entspricht. Halogenatome, die für Y, R² und R³ stehen, sind insbesondere Fluor, Chlor, Brom und Jod.

15

In der allgemeinen Formel (I) kann, wenn X ein Wasserstoffatom bedeutet, eine Tautomerie unter Ausbildung der nachfolgenden Strukturformel (II)

20



25

auftreten. Die Herstellung dieser Tautomeren ist in die vorliegende Erfindung eingeschlossen. Die Tautomeren können auch in einer Mischung, in welcher sie im Gleichgewicht vorliegen, vorhanden sein.

30

Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der erfindungs-
gemäss herstellbaren Verbindungen sind übliche nicht-
toxische Salze. Spezielle Beispiele für solche Salze
sind Alkalisalze, wie Natriumsalze, Kaliumsalze, etc.;
5 Erdalkalisalze, wie Calciumsalze, Magnesiumsalze, etc.;
Ammoniumsalze; Salze von organischen Basen, wie Tri-
methylaminsalze, Pyridinsalze, Picolinsalze, Dicyclo-
hexylaminsalze, N,N'-Dibenzylethylendiaminsalze, etc.;
sowie anorganische Säuresalze, wie Hydrochloride,
10 Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, etc.; organische
Säuresalze, wie Formiate, Acetate, Trifluoracetate,
Maleate, Tartrate, Methansulfonate, Benzolsulfonate,
Toluolsulfonate, etc.; sowie Salze mit Aminosäure, wie
Argininsalze und Ornithinsalze.

15
Ausser der vorerwähnten cardiotonischen Wirkung haben
die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen die
Eigenschaft, dass die Erhöhung der Anzahl der Herz-
schläge nur ausserordentlich niedrig ist, dass sie
20 eine blutgefässdilatierende Wirkung aufweisen, dass
sie einen breiten Sicherheitsbereich haben und dass
sie auch eine Plättchenagglutination inhibieren.

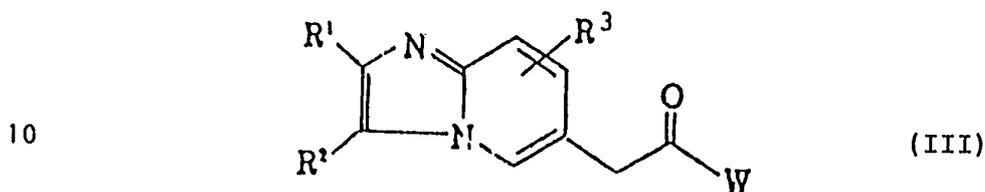
Es gibt verschiedene Verfahren zur Herstellung der neuen
25 Verbindungen, die nachfolgend beschrieben werden.

30

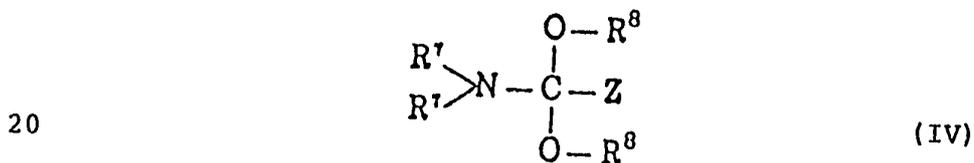
HERSTELLUNGSVERFAHREN 1

In der Formel (I), in welcher X H und Y CN bedeuten:

5 Die Verbindung der allgemeinen Formel (III)



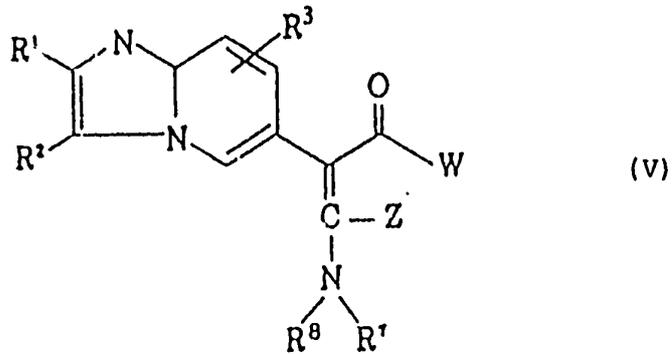
15 worin R^1 , R^2 , R^3 und W die vorher angegebenen Bedeutungen haben, werden mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



25 in welcher Z die vorher angegebene Bedeutung hat und worin R^7 und R^8 eine Niedrigalkylgruppe bedeuten, umgesetzt, unter Erhalt einer Verbindung der nachfolgenden allgemeinen Formel (V)

30

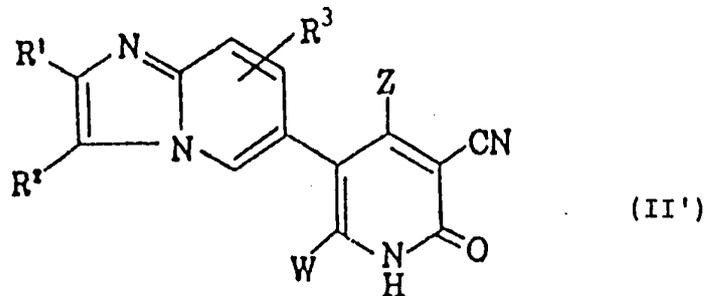
5



10 in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , W und Z die vorher angegebenen Bedeutungen haben (erste Stufe).

Dann setzt man die so erhaltene Verbindung (V) mit
 α -Cyanoacetamid unter basischen Bedingungen um, wo-
 15 bei man die Verbindung der allgemeinen Formel (II') erhält

20



25 in welcher R^1 , R^2 , R^3 , W und Z die vorher angegebenen Bedeutungen haben (zweite Stufe).

Die Umsetzung in der ersten Stufe wird bei Raumtempera-
 tur bis 120°C in Gegenwart oder Abwesenheit von Lö-
 30 sungsmittel in üblicher Weise durchgeführt. Beispiele
 für geeignete Lösungsmittel sind Acetonitril, Dimethyl-
 formamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Hexamethyl-

phosphoramid und Ether. Verwendet man kein Lösungsmittel, dann ist es vorteilhaft, die Verbindung (IV) in einer Überschussmenge anzuwenden.

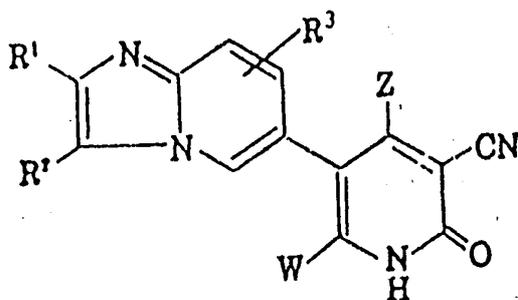
- 5 Die Umsetzung in der zweiten Stufe kann man durchführen, indem man in Lösungsmitteln und in Gegenwart eines basischen Kondensierungsmittels arbeitet. Besonders bevorzugte Ergebnisse erhält man bei einer Umsetzung in Lösungsmitteln, wie niedrigen Alkoholen,
 10 z.B. Methylalkohol, Ethylalkohol, Propylalkohol, etc., in Dimethylformamid oder Hexamethylphosphoramid, etc., in Gegenwart von Basen, wie Alkaliniedrigalkoxiden, vorzugsweise Natriummethoxid oder Natriumethoxid. Spezielle Beispiele für bevorzugte Kombinationen von
 15 anderen Lösungsmitteln und Basen sind die Kombination von Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dioxan als Lösungsmittel und Natriumhydrid, Lithiumdiethylamid und Lithiumisopropylamid als Base.

20

HERSTELLUNGSVERFAHREN 2

- 25 Verbindungen der Formel (I), worin Y eine Carboxamidogruppe oder Aminogruppe bedeutet, kann man herstellen nach beispielsweise dem folgenden Verfahren:

30



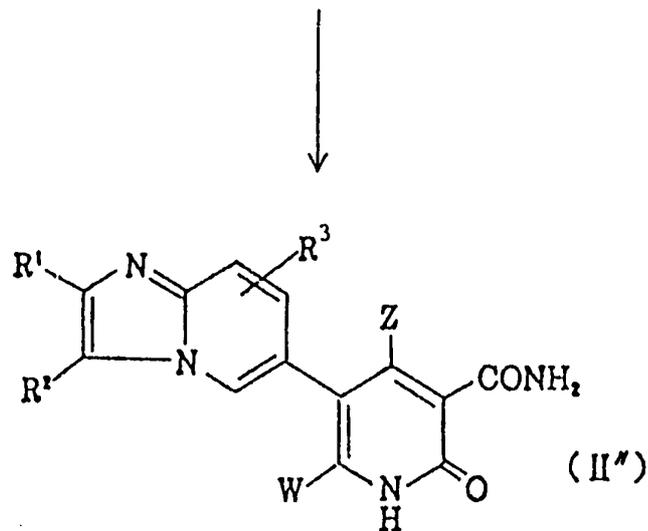
(II')

worin R^1 , R^2 , R^3 , Z und W die vorher angegebenen Bedeutungen haben

5

10

15

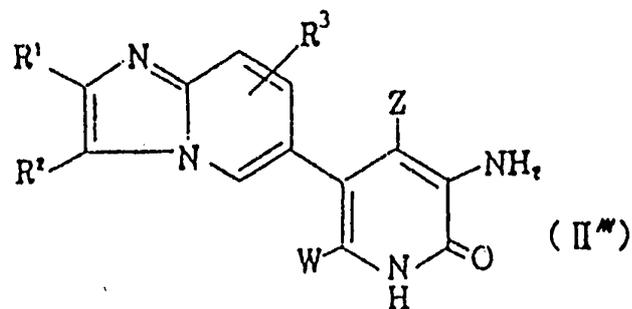


20

Hoffmann'sche
Umlagerung

25

30



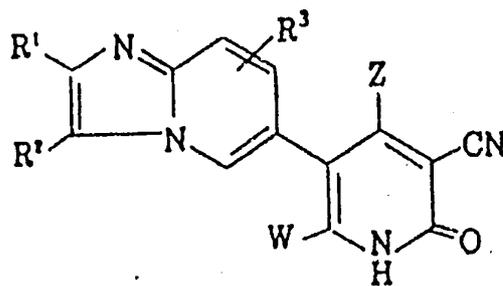
Das 1,2-Dihydro-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitrilderivat der allgemeinen Formel (II') wird bei 90 bis 100°C während 30 bis 60 Minuten in konzentrierter Schwefelsäure umgesetzt, unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel (II'), die eines der Produkte darstellt. Die so erhaltene Verbindung (II') wird dann weiter mit einem Hypohalogenit unter alkalischen Bedingungen unter Erhalt einer Verbindung der allgemeinen Formel (II'') umgesetzt. Als Hypohalogenit verwendet man vorzugsweise Hypobromit oder Hypochlorit. Die Umsetzungstemperatur liegt bei etwa 40 bis etwa 100°C und vorzugsweise 70 bis 100°C.

15

HERSTELLUNGSVERFAHREN 3

Ist Y in der Formel (I) ein Wasserstoffatom, dann kann man die Verbindungen der vorliegenden Erfindung beispielsweise nach dem folgenden Verfahren herstellen:

25

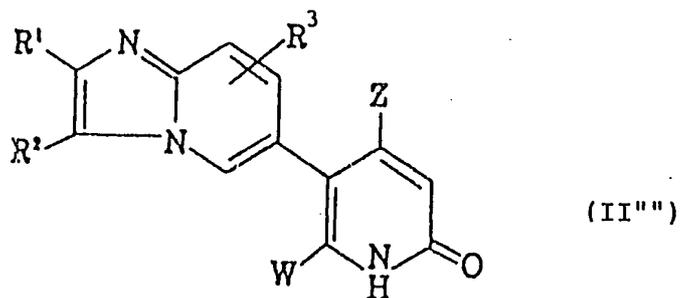


(II')

in welcher R¹, R², R³, W und Z die vorher angegebenen Bedeutungen haben.

30

- 11 -



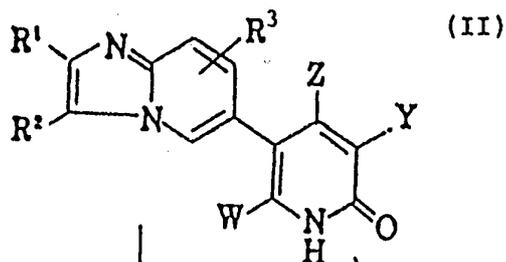
Das 1,2-Dihydro-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-
 15 3-pyridin-carbonitril-derivat der allgemeinen Formel (II')
 wird bei 80 bis 200°C in wässriger Lösung einer Mine-
 ralsäure umgesetzt, unter Erhalt der Verbindung (II''').
 Vorzugsweise wird die Umsetzung bei 100 bis 180°C
 während 15 bis 30 Stunden in einer 80 %-igen wässrigen
 20 Lösung von Phosphorsäure oder in einer 80 %-igen wäss-
 rigen Lösung von Schwefelsäure durchgeführt.

25 HERSTELLUNGSVERFAHREN 4

Bedeutet X in der Formel (I) CH₃, dann kann man die
 Verbindung beispielsweise nach folgendem Verfahren her-
 stellen:

30

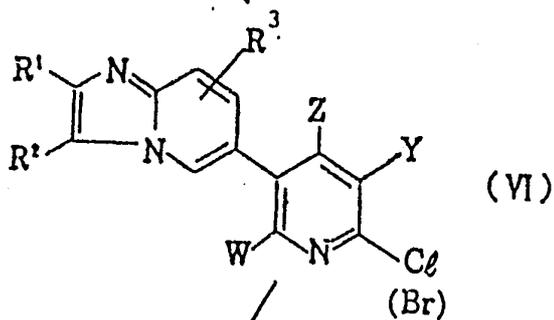
5



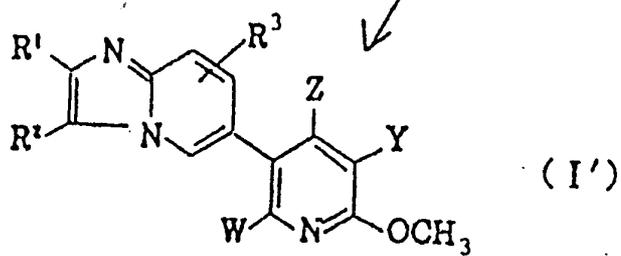
10

worin R^1 , R^2 , R^3 ,
W, Z und Y die vor-
her angegebenen
Bedeutungen haben

15



20



25

30

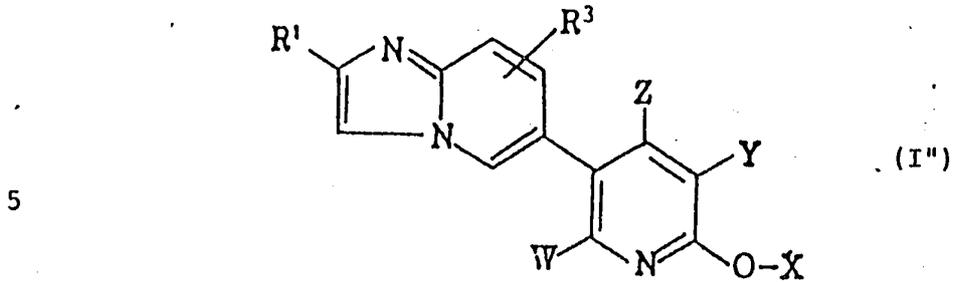
Hierbei kann man eine der nachfolgenden Verfahrensweisen anwenden.

(1) Die Verbindung der allgemeinen Formel (II) wird zusammen mit Phosphoroxychlorid oder Phosphoroxobromid umgesetzt, wobei man das Chlor- oder Bromprodukt der allgemeinen Formel (VI) erhält. Dann wird die Verbindung (VI) zusammen mit Alkalisalzen von Methanol, vorzugsweise Natriummethoxid, in Gegenwart von Alkoholen, Aceton, Methylenchlorid, Chloroform, Dioxan, Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethylformamid umgesetzt, unter Erhalt der Verbindung (I').

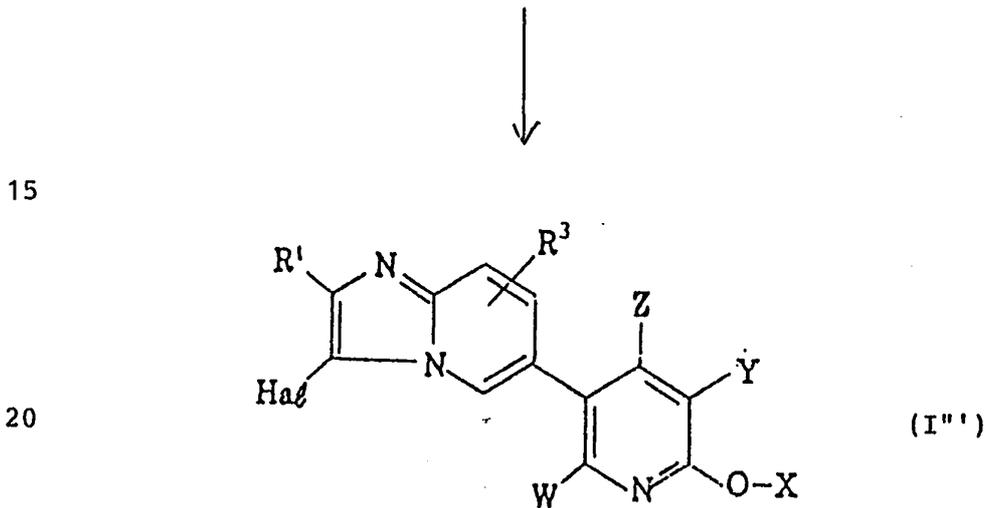
(2) Die Verbindung der allgemeinen Formel (III) wird mit einem Methylhalogenid, wie Methylchlorid, Methylbromid, etc., oder mit Dimethylsulfid in Alkoholen, Aceton, Methylenchlorid, Chloroform, Dioxan, Tetrahydrofuran, N,N-Dimethylformamid, in Gegenwart von Alkali, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriummethoxid, Silbercarbonat etc., umgesetzt, wobei man die Verbindung (I') erhält.

25 HERSTELLUNGSVERFAHREN 5

Bedeutet R^2 in der Formel (I) ein Halogen, dann kann man die Verbindung nach folgendem Verfahren herstellen:



10 in welcher R^1 , R^3 , X, Y, Z und W die vorher angegebenen Bedeutungen haben.



25 worin Hal ein Halogenatom bedeutet.

Die Verbindung der allgemeinen Formel (I'') wird mit Chlor oder Brom bei Raumtemperatur bis 100°C in Lösungsmitteln, wie Essigsäure, Methylenechlorid, Chloroform etc., umgesetzt oder alternativ wird die Verbindung (I'') mit N-Chlorosuccinimid oder N-Bromosuccinimid

30

bei 40 bis 100°C in Lösungsmitteln, wie N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder Chloroform umgesetzt, wobei man die Verbindung (I'') erhält.

5

VERFAHREN ZUP HERSTELLUNG DER AUSGANGSVERBINDUNGEN

10 Bei der erfindungsgemässen Herstellung der neuen Verbindungen kann man die Verbindungen der allgemeinen Formel (III), die als Ausgangsmaterial verwendet werden, beispielsweise nach den folgenden Verfahren herstellen:

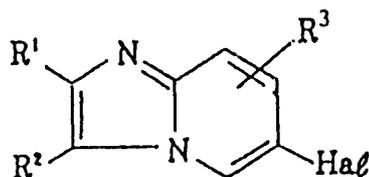
15

HERSTELLUNGSVERFAHREN 1

20 Das Verfahren wird nachfolgend beschrieben.

(Erste Stufe)

25

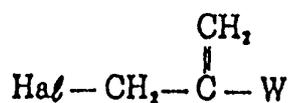


(VII)

worin Hal ein Halogenatom bedeutet, R¹ die vorher angegebene Bedeutung hat, R³ ein Fluoratom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeutet und R² ein Wasserstoffatom bedeutet

30

+



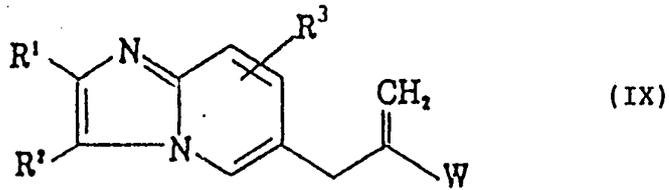
(VIII)

worin Hal und W die vorher angegebenen Bedeutungen haben.

5

Grignard-Reaktion

10



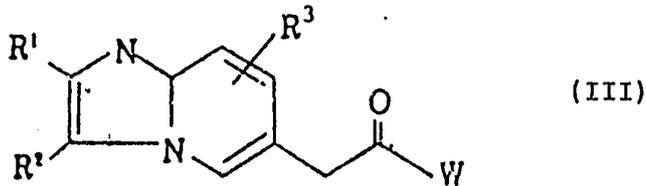
worin R^1 , R^3 und W die vorher angegebenen Bedeutungen haben und R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet.

15

(Zweite Stufe)

Oxidation

20



worin R^1 , R^3 und W die vorher angegebenen Bedeutungen haben und R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet.

25

Das Herstellungsverfahren 1 wird nachfolgend ausführlicher beschrieben.

30

Erste Stufe

Dies ist eine Stufe zur Herstellung der Verbindung der

allgemeinen Formel (IX) durch Umsetzung des 6-Halogeno-
imidazo[1,2-a]pyridinderivats der allgemeinen Formel
(VII) mit einem β -Alkylallylhalogenid der allgemeinen
Formel (VIII). Wie bei einer üblichen Grignard-Reaktion
5 wird die Verbindung der allgemeinen Formel (VII) zunächst
mit Magnesium in Lösungsmitteln vom Ethertyp, wie Di-
ethylether, Tetrahydrofuran, Dibutylether, Diglyme,
etc., oder in Lösungsmitteln vom Kohlenwasserstofftyp,
wie Toluol, Xylol, Tetrahydronaphthalin etc., unter
10 Ausbildung eines Grignard-Reagens umgesetzt. Das
Grignard-Reagens wird dann mit dem β -Alkylallylhalogenid
(III) umgesetzt. Ein bevorzugtes Beispiel wird nach-
folgend gezeigt. Die Verbindung der allgemeinen Formel
(VII) wird zu vier Äquivalenten Magnesium in Diethyl-
15 ether oder Tetrahydrofuran unter Verwendung von drei
Äquivalenten Ethylbromid unter Ausbildung eines Grignard-
Reagens gegeben. Dann wird eine Lösung von vier
Äquivalenten β -Alkylallylhalogenid in Diethylether oder
Tetrahydrofuran mit dem Grignard-Reagens unter Ausfüh-
20 rung der Reaktion umgesetzt. Die Umsetzung wird bei
Raumtemperatur unter Rückfluss durchgeführt.

Zweite Stufe

25

In dieser Stufe wird die in der ersten Stufe erhaltene
Verbindung (IX) oxidiert, wobei man die Verbindung
der allgemeinen Formel (III) erhält.

30

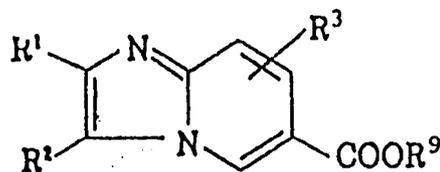
Typische Beispiele für die Oxidation schliessen eine
Oxidationsmethode ein, bei welcher man Ozon bei Temperaturen

unterhalb 10°C in ein Lösungsmittelgemisch, wie Methanol-Wasser, Methanol-verdünnte Salzsäure, Essigsäure-Wasser etc., oder in Lösungsmitteln, wie Methanol, Essigsäure, Methylenchlorid, Chloroform etc., einleitet oder eine Oxidationsmethode, bei welcher man mit Osmiumtetroxid und Perjodat, Osmiumtetroxid und Wasserstoffperoxid etc., in Lösungsmitteln, wie Dioxan, Pyridin, Tetrahydrofuran oder Alkoholen, oxidiert. Eine besonders bevorzugte Methode umfasst die Einführung von Ozon bei etwa 5°C in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol-verdünnte Salzsäure oder Essigsäure-Wasser.

15

HERSTELLUNGSVERFAHREN 2

20



(X)

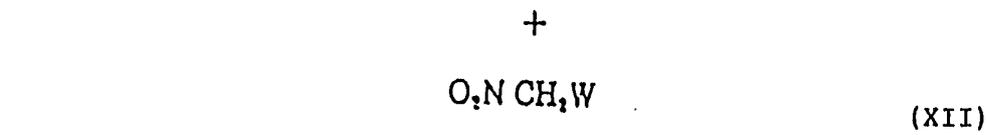
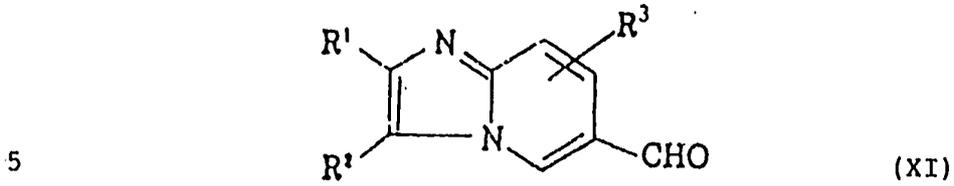
25

worin R⁹ Wasserstoff oder eine Niedrigalkylgruppe darstellen und R¹, R² und R³ die vorher angegebenen Bedeutungen haben.

(Erste Stufe)

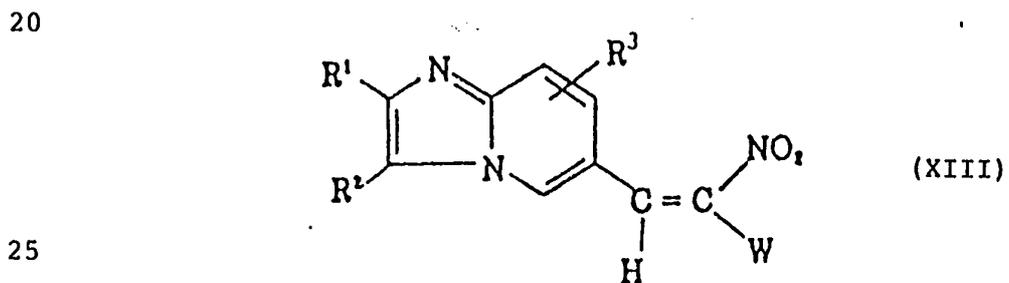
30

↓
Reduktion



worin W ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeutet.

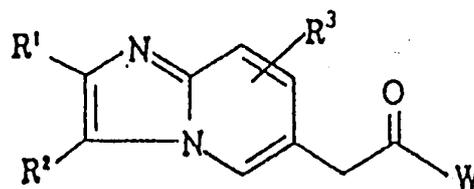
15
(Zweite Stufe)



worin W die vorher angegebene Bedeutung hat.

30

(Dritte Stufe)

Reduktion
Hydrolyse

(III)

15 worin R^1 , R^2 , R^3 und W die vorher angegebenen Bedeutungen haben.

Das Herstellungsverfahren 2 wird nachfolgend ausführlicher erläutert.

20

Erste Stufe

Bei dieser Stufe wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (IX), die das Ausgangsmaterial ist und die in bekannter Weise hergestellt wird, zur Bildung der Formylverbindung der allgemeinen Formel (X) reduziert. Die Umsetzung wird bei Reaktionstemperaturen unterhalb -40°C durchgeführt, wobei man im allgemeinen ein Reduktionsmittel, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylammoniumhydrid, und ein Lösungsmittel, wie

25

30

Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol oder Dichlorethan verwendet.

5 Zweite Stufe

Bei dieser Stufe wird die Formylverbindung der allgemeinen Formel (X) mit einem Nitroalkan (XII) umgesetzt unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel (XIII).

10

Das Nitroalkan (XII) kann insbesondere ein Nitroniedrigalkan sein, wie Nitromethan, Nitroethan, Nitropropan oder Nitrobutan.

15 Die Kondensation wird im allgemeinen in Gegenwart von Beispielsweise Alkyleminen, Ammoniumacetat, β -Alanin etc., durchgeführt.

20

Dritte Stufe

Bei dieser Umsetzung wird die Verbindung der allgemeinen Formel (XIII) reduziert und hydrolysiert unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel (III). Die Umsetzung wird in üblicher Weise durchgeführt. Bei einem bevorzugten Beispiel wird die Verbindung (XIII) mit konzentrierter Salzsäure unter Erhitzen in einem wasserhaltigen alkoholischen Lösungsmittel in Gegenwart von Eisen(II)chloridhydrat behandelt oder mit Zinkpulver in Essigsäure behandelt.

30

Von den Formylverbindungen der allgemeinen Formel (XI), die als Ausgangsmaterial in der zweiten Stufe verwendet werden, kann man die Verbindungen, in welcher R^2 ein Wasserstoffatom und R^3 ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe oder ein Fluoratom bedeuten, auch erhalten, indem man die vorerwähnte Verbindung (VII) mit Magnesium in Lösungsmitteln vom Ethertyp, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dibutylether, Diglyme etc., oder in Lösungsmitteln vom Kohlenwasserstofftyp, wie Toluol, Xylol, Tetrahydronaphthalin etc., unter Ausbildung eines Grignard-Reagens umsetzt und dann das erhaltene Grignard-Reagens mit Alkylorthoformiaten, N,N-Dimethylformamid oder Magnesiumbromidformiat umsetzt. Gemäss einem bevorzugten Beispiel kann man diese Verbindungen herstellen durch Zugabe der Verbindung (VII) zu einer äquimolaren Menge Magnesium in Diethylether oder Tetrahydrofuran als Lösungsmittel, unter Ausbildung des Grignard-Reagens, wobei man drei Äquivalente Ethylbromid verwendet, worauf man dann das Grignard-Reagens mit vier Äquivalenten N,N-Dimethylformamid, Alkylorthoformiat oder Magnesiumbromidformiat umsetzt.

Typische Verbindungen, die erfindungsgemäss hergestellt werden können, sind die folgenden:

25

(1) 1,2-Dihydro-6-methyl-5-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril

30

(2) 1,2-Dihydro-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril

- (3) 1,2-Dihydro-6-ethyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- 5 (4) 1,2-Dihydro-6-ethyl-5-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- (5) 1,2-Dihydro-6-methyl-5-(2-methoxymethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- 10 (6) 1,2-Dihydro-6-methyl-5-(7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- (7) 1,2-Dihydro-5-(7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- 15 (8) 5-(Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-methoxy-6-methyl-3-pyridincarbonitril
- (9) 5-(3-Bromoimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- 20 (10) 5-(3-Chloroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- (11) 1,2-Dihydro-6-methyl-5-(2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- 25 (12) 5-(3-Bromo-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- 30 (13) 1,2-Dihydro-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarboxamid

- (14) 1,2-Dihydro-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-6-methyl-2-(1H)-pyridinon
- 5 (15) 1,2-Dihydro-5-(5-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- (16) 3-Amino-1,2-dihydro-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-6-methyl-2(1H)-pyridinon
- 10 (17) 1,2-Dihydro-5-(2-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- (18) 1,2-Dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(2-n-propylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-3-pyridincarbonitril
- 15 (19) 5-(2-Chloroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- (20) 1,2-Dihydro-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- 20 (21) 1,2-Dihydro-5-(5-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- (22) 1,2-Dihydro-6-methyl-5-(5-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- 25 (23) 1,2-Dihydro-5-[2-(1H-imidazo[1,2-a]pyridin-1-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- 30

- (24) 1,2-Dihydro-5-(3-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-
6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- 5 (25) 1,2-Dihydro-5-(5-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]-
pyridin-6-yl)-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- (26) 1,2-Dihydro-5-(2-ethyl-5-fluoroimidazo[1,2-a]-
pyridin-6-yl)-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- 10 (27) 1,2-Dihydro-5-(8-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-
6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril
- (28) 1,2-Dihydro-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-4-methyl-
2-oxo-3-pyridincarbonitril
- 15 (29) 1,2-Dihydro-5-(7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-
2-oxo-3-pyridincarbonitril
- (30) 1,2-Dihydro-5-(2-dimethylaminomethylimidazo[1,2-a]-
20 pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril

Ausführungsbeispiele

VERSUCH 1

25

Wirkung auf die Kontraktion von isolierten Herzmuskeln von Meerschweinchen

Männliche Meerschweinchen mit einem Gewicht von 300
30 bis 500 g wurden totgeschlagen und unmittelbar darauf wurde das Herz isoliert und der rechte ventrikuläre Papilarmuskel wurde freigelegt und in eine Nährlösung eingebracht,

die mit einer gasförmigen Mischung (95 % O₂ und 5 % CO₂) gesättigt war und dann in einem Magnus-Rohr suspendiert.

5 Als Nährlösung wurde eine Krebs-Henseleit-Lösung verwendet und die Lösung wurde in einer Rate von etwa 3 ml/Min. perfundiert. Die Temperatur in dem Magnus-Rohr wurde bei 36°C gehalten und die Gasmischung wurde durch das Rohr geleitet.

10

Der rechte ventrikuläre Papillarmuskel wurde elektrisch mit 1 Hz, 3 ms (Stimulierungszeit) mit einem Grenzwert $\times 120$ % (V) stimuliert. Die dabei erhaltene Kontraktion wurde mittels eines FD-Messers aufgezeichnet.

15 Der Versuch wurde durchgeführt, indem man auf den isolierten rechten, ventrikulären Papillarmuskel eine solche Last auflegte, dass man eine maximale Kontraktion erhielt. Die Testverbindungen wurden in verdünnter Salzsäure gelöst und die erhaltenen Lösungen wurden in
20 den Magnus-Tank eingeführt. Die Konzentration nach der Verabreichung wurde mit der vor der Verabreichung verglichen.

Die Testverbindungen sind die in den nachfolgenden Beispielen hergestellten.
25

Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 gezeigt.

30

TABELLE 1

5	Testverbindung	Konzentration (M)	Kontraktion ($\Delta\%$)
10	Beispiel 1	10^{-6}	40,7
		10^{-5}	88,0
		10^{-4}	128,8
15	Beispiel 2	10^{-6}	34,1
		10^{-5}	73,5
		10^{-4}	106,4
20	Beispiel 7	10^{-6}	56,7
		10^{-5}	95,7
		10^{-4}	129,7
25	Beispiel 10	10^{-6}	37,9
		10^{-5}	76,3
		10^{-4}	110,1

VERSUCH 2

Kontraktion der Herzens eines anästhetisierten Hundes

- 5 Unter Verwendung von männlichen und weiblichen Misch-
lingshunden, die künstlich beatmet wurden und die durch
Inhalieren von Halocen anästetisiert worden waren, wur-
de die cardiotonische Wirkung untersucht. Der Puls-
druck der Aorta und der linke intraventrikuläre Puls-
10 druck wurden mit einem Katheter, der von der femoralen
Arterie zur Aorta in die Brust geführt wurde, mittels
eines Mikrodruckumwandlers (Millar), der von der Karotis
in den linken Ventrikel eingesetzt worden war, aufgezeichnet. Die
Zahl der Herzschläge wurde gezählt, indem man ein Wel-
15 lenmuster des linken Intraventrikulardruckes unter Ver-
wendung eines Tachometers mass. Als Index für die
Herzkontraktion wurde eine primäre Differenzierung
(LV dp/dt max) des linken intraventrikulären Druckes
aufgezeichnet. Die Testverbindung wurde in einer phy-
20 siologischen Hochsalzlösung oder in verdünnter Salz-
säure oder in Polyethylenglykol gelöst und die Lösun-
gen wurden intravenös durch einen in die femorale Vene
eingeführten Katheter verabreicht.
- 25 Die Veränderungsrate, die durch den Einfluss der Test-
verbindungen auf die Erhöhung der Herzmuskelkontrak-
tion verursacht wurde, die Anzahl der Herzschläge und
der Blutdruck, den man nach der vorerwähnten Methode
gemessen hat, werden in Tabelle 2 gezeigt und zwar
30 im Vergleich zu den Ergebnissen, die man vor der Ver-
abreichung der Testverbindungen erhielt. In Tabelle 2

sind die dort beschriebenen Testverbindungen solche, deren Herstellung in den nachfolgenden Beispielen beschrieben wird.

5

10

15

20

25

30

TABELLE 2

5	Testverbindung (Beispiel-Verbindung)	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Veränderung der Herzmuskelkontraktion (%)	Veränderung der Zahl der Herzschläge (%)	Veränderung des Blutdruckes (%)
10	Beispiel 1	10	16	6	0
		30	68	15	- 5
		100	97	22	-17
15	Beispiel 6	10	14	0	- 1
		30	30	5	- 2
		100	58	10	- 7
20	Beispiel 7	10	21	8	0
		30	114	18	-13
	Beispiel 10	10	11	2	- 2
		30	25	4	- 5
25	Beispiel 14	300	10	6	- 6
		1000	41	0	- 4

VERSUCH 3

Wirkung auf die Vergrößerung der coronaren und femoralen Arterien

5

Unter Verwendung von männlichen und weiblichen Mischlingshunden, deren Brustkorb am linken vierten Interkostalraum eröffnet war und die künstlich beatmet wurden und mit Haloclen inhalationsanästetisiert waren, wurde die Wirkung auf den Blutfluss in der Coronararterie und der femoralen Arterie durch intraarterielle Verabreichung untersucht. Sonden eines elektromagnetischen Strommessers wurden in den linken coronaren Arterienramus und den Hauptkörper der femoralen Arterie eingeführt und der Blutstrom in beiden Arterien wurde gemessen. Oberflächenkatheter wurden weit von der Stelle, an welcher der Blutstrom gemessen wurde, in die arteriellen Rama eingeführt und dort befestigt und durch die Katheter wurden die Testverbindungen intraarteriell verabreicht. In diesem Fall wurde der Blutdruck, die Zahl der Herzschläge und die Herzmuskelkontraktion gleichzeitig aufgezeichnet. Jede der Testverbindungen wurde verwendet, nachdem man sie in einer physiologischen Kochsalzlösung, in verdünnter Salzsäure oder Polyethylenglykol gelöst hatte, wobei die Dosis so bemessen wurde, dass keine Veränderung im Blutdruck, in der Zahl der Herzschläge und der Herzmuskelkontraktion erfolgte.

30 Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 gezeigt.

TABELLE 3

5	Verbindung von Beispiel 1 Dosis (μg)	Menge des coro- naren Blutstroms (%)	Menge des Blut- stroms in der fe- moralen Arterie (%)
	3	25	18
	10	63	51
10	30		76

VERSUCH 4

15

Wirkung auf die Inhibierung der Plättchenagglutination

20 Unter Verwendung von von freiwilligen Versuchspersonen erhaltenen Plättchen wurde die durch Collagen verursachte Plättchenagglutination ($1 \mu\text{g/ml}$) untersucht.

25 Als Ergebnis wurde gefunden, dass die Verbindung von Beispiel 1 Inhibierungsraten von 14 %, 41 % bzw. 90 % bei Dosen von 3×10^{-7} M, 1×10^{-6} M bzw. 3×10^{-6} M zeigten.

30 Aus den vorerwähnten Versuchen 1 bis 4 wird deutlich, dass die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen eine ausgezeichnete cardiotonische Wirkung haben und dass sie weiterhin eine blutgefässerweiternde Wirkung aufweisen, sowie die Plättchenagglutination inhibieren.

Als nächstes wird die akute Toxizität der erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen gezeigt.

5

VERSUCH ÜBER DIE AKUTE TOXIZITÄT

Die akute Toxizität wurde durch orale Verabreichung an Ratten und Mäuse gemessen. Die Ergebnisse zeigen, dass die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen eine ausserordentlich niedrige Toxizität haben. Genauer gesagt wurde kein Todesfall mit der Verbindung von Beispiel 1 bei einer Verabreichung in einer Dosis von 3 g/kg an alle Gruppen von Ratten und Mäusen (vier in jeder Gruppe) festgestellt.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen weisen somit eine ausgezeichnete cardiotonische Wirkung, eine ausserordentlich niedrige Toxizität und damit eine hohe Sicherheit auf. Die sehr niedrige Toxizität ist besonders wichtig, weil man berücksichtigen muss, dass Arzneimittel für die Behandlung von Herzversagen bzw. cardiotonische Mittel kontinuierlich über lange Zeiträume verabreicht werden müssen.

25

Bei einem Versuch, bei dem die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen oral an normale Hunde verabreicht wurde, wurde eine Erhöhung der Herzkontraktion ohne wesentliche Wirkung auf die Anzahl der Herzschläge festgestellt, wobei diese Wirkung lang anhaltend war. Diese lang anhaltende cardiotonische Wirkung ist

30

auch ausserordentlich wichtig für ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Herzstörungen bzw. als cardiotonisches Mittel dient.

5 Daraus geht hervor, dass die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen hervorragende Arzneimittel für die Behandlung von Herzstörungen sind und eine ausserordentlich hohe Sicherheit und lang anhaltende Wirkung zeigen.

10

Die erfindungsgemäss hergestellten neuen Verbindungen sind insbesondere für die Behandlung der nachfolgenden Krankheiten geeignet: chronisches Herzversagen, verbunden mit einem älteren Herzinfarkt, Cardivalvulitis, Dilatationsmyocardiosis, durch hohen Blutdruck verursachte Herzstörungen etc..

15

Bei der Verabreichung der erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen an Patienten mit den vorerwähnten
20 Krankheiten als Arzneimittel zur Behandlung von Herzversagen, ist die jeweilige Dosis nicht besonders beschränkt, sondern hängt von der Art der Erkrankung, dem Zustand, der Art der Verbindung und dem Alter des Patienten ab, wobei man jedoch allgemein sagen kann,
25 dass die Verbindungen oral oder parenteral an Erwachsene in einer täglichen Dosis von etwa 10 mg bis 1.000 mg und vorzugsweise etwa 10 mg bis 100 mg ein- bis viermal pro Tag verabreicht werden können.

25

30 Beispiele für Zubereitungen sind Pulver, feine Pulver, Granulate, Tabletten, Kapseln, Suppositorien,

Injektionslösungen etc.. Zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen werden diese in üblicher Weise unter Verwendung von üblichen Trägermaterialien formuliert.

5

Das heisst, dass zur Herstellung von festen Zubereitungen für eine orale Verabreichung ein Trägerstoff und erforderlichenfalls ein Bindemittel, ein Zerfallsmittel, ein Schmiermittel, ein Farbstoff, ein Mittel zur Verbesserung des Geschmacks und des Geruchs etc., zu dem aktiven Bestandteil zugegeben werden, worauf man dann die Mischung zu Tabletten, Dragees, Granulaten, Pulver, Kapseln etc., in üblicher Weise formuliert.

15

Beispiele für geeignete Trägerstoffe sind Lactose, Maisstärke, raffiniertes Zucker, Glucose, Sorbit, kristalline Cellulose, Siliciumdioxid etc.. Beispiele für Bindemittel sind Polyvinylalkohol, Polyvinylether, Ethylcellulose, Methylcellulose, Gummiarabikum, Tragacanth, Gelatine, Schellak, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylstärke und Polyvinylpyrrolidon. Beispiele für Zerfallsmittel sind Stärke, Agar, Gelatinepulver, kristalline Cellulose, Calciumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Calciumcitrat, Dextrin, Pectin etc.. Beispiele für Schmiermittel sind Magnesiumstearat, Talkum, Polyethylenglykol, Siliciumdioxid, gehärtete Pflanzenöle etc.. Beispiele für Farbstoffe sind solche, die als Additive für Arzneimittel zugelassen sind. Geschmacks- und Geruchsverbesserer sind beispielsweise Kakaoapulver, Menthol, aromatische Säuren, Pfefferminzöl,

25

30

Borneöl, Zimtpulver etc.. Die Tabletten oder Granulate können in geeigneter Weise mit einem Überzug aus Zucker, Gelatine oder einem anderen Überzugsmittel erforderlichenfalls beschichtet sein.

5

Zur Herstellung von injizierbaren Zubereitungen wird der aktive Bestandteil erforderlichenfalls mit einem pH-Einstellungsmittel, einem Puffer, einem Stabilisator, einem löslichmachenden Mittel etc., vermischt und dann zu injizierbaren Zubereitungen für eine subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung in üblicher Weise formuliert.

Nachfolgend wird die Herstellung von erfindungsgemässen erhältlichen Verbindungen in den Beispielen näher beschrieben.

20 BEISPIEL 1

1,2-Dihydro-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril

25 In 230 ml N,N-Dimethylformamid wurden 23,5 g 4-Dimethylamino-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-3-buten-2-on gelöst. Die Lösung wurde 12 Stunden bei 80 bis 90°C zusammen mit 9,48 g α -Cyanoacetamid und 12,2 g Natriummethoxid gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck
30 entfernt und zum Auflösen des Rückstandes wurden 500 ml

Wasser zugegeben. Die Lösung wurde mit 600 ml Chloroform gewaschen. Dann wurden etwa 5 ml Essigsäure zu der wässrigen Schicht zur Einstellung des pH-Wertes auf 6,5 zugegeben. Die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle wurden durch Filtrieren gewonnen. Nach dem Waschen der Kristalle mit Wasser, Acetonitril und anschliessend mit Ether, wurden diese in 200 ml einer 2,5 %-igen wässrigen Natriumhydroxidlösung gelöst. Die Lösung wurde mit Aktivkohle behandelt. Das Filtrat wurde nochmals mit etwa 7 ml Essigsäure auf einen pH-Wert von 6,5 eingestellt. Die beim Abkühlen ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtrieren gewonnen. Sie wurden dann mit Wasser, Acetonitril und dann mit Ether gewaschen und aus 100 ml N,N-Dimethylformamid umkristallisiert, wobei man 13 g 1,2-Dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-3-pyridincarbonitril mit einem Schmelzpunkt von 300°C und höher erhielt.

(δ -Wert, ppm, TMS-interner Standard, in DMSO-d₆) kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSO-d₆)

12,77 (b, s); 8,58 (1H, m); 8,15 (1H, s); 7,92 (1H, s); 7,61 (1H, s); 7,60 (1H, d, J=9Hz); 7,22 (1H, dd, J=9, 25 2Hz); 22,9 (3H, s).

Imidazo[1,2-a]pyridinylpyridonderivate wurden in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 hergestellt:

BEISPIEL 2

1,2-Dihydro-6-ethyl-5-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril

5

Schmelzpunkt: 274 bis 278°C (Zersetzung)

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSO-d₆):

12,68 (b, s); 8,44 (1H, m); 8,10 (1H, s); 7,65 (1H, s);
10 7,45 (1H, d, J=9Hz), 7,08 (1H, dd, J=2, 9Hz); 2,52
(2H, q, J=7Hz); 2,33 (3H, s); 1,09 (3H, t, J=7Hz).

15 BEISPIEL 3

1,2-Dihydro-6-methyl-5-(2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-3-pyridincarbonitril

20 Schmelzpunkt: > 300°C (Zersetzung)

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSO-d₆):

12,80 (b, s); 8,55 (1H, s); 8,37 (1H, s); 8,17 (1H, s);
8,08-7,86 (2H, m); 7,52 (1H, d, J=10Hz); 7,58-7,20
25 (3H, m); 7,23 (1H, dd, J=2, 10Hz); 2,32 (3H, s).

BEISPIEL 4

30

1,2-Dihydro-5-(2-methoxymethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril

Schmelzpunkt: $> 270^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung)

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSO-d_6):

12,70 (b, s); 8,56 (1H, m); 8,14 (1H, s); 7,82 (1H, s);
 5 7,52 (1H, d, $J=9\text{Hz}$); 7,18 (1H, dd, $J=2,9\text{Hz}$); 4,49
 (2H, s); 3,32 (3H, s); 2,28 (3H, s).

10 BEISPIEL 5

1,2-Dihydro-6-methyl-5-(7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril

15 Schmelzpunkt: $> 300^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung)

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSO-d_6):

12,74 (b, s); 8,36 (1H, s); 8,03 (1H, s); 7,80 (1H, s);
 7,50 (1H, s); 7,44 (1H, s); 2,08 (6H, s).
 20

BEISPIEL 6

25 1,2-Dihydro-6-ethyl-5-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril

Schmelzpunkt: 250 bis 252°C (Zersetzung)

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSO-d_6):

30 12,72 (b, s); 8,58 (1H, m); 8,12 (1H, s); 7,96 (1H, s);
 7,64 (1H, s); 7,63 (1H, d, $J=9\text{Hz}$); 7,20 (1H, dd, $J=2,$
 9Hz); 2,49 (2H, q, $J=7\text{Hz}$); 1,10 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

BEISPIEL 7

1,2-Dihydro-6-methyl-5-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril

5

Schmelzpunkt: > 260°C (Zersetzung)

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSO-d₆):

12,80 (b, s); 8,50 (1H, m); 8,15 (1H, s); 7,68 (1H, s);
10 7,49 (1H, d, J=9Hz); 7,17 (1H, dd, J=2, 9Hz); 2,34
(3H, s); 2,28 (3H, s).

15 BEISPIEL 8

1,2-Dihydro-6-methyl-5-(5-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril

20 Schmelzpunkt: > 330°C (Zersetzung)

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSO-d₆):

12,68 (1H, b, s); 8,02 (1H, s); 7,88 (1H, d, J=1Hz);
7,66 (1H, d, J=1Hz); 7,50 (1H, d, J=10Hz); 7,08
25 (1H, d, J=10Hz); 2,42 (3H, s); 2,10 (3H, s).

BEISPIEL 9

30

1,2-Dihydro-6-methyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril

In 15 ml konzentrierter Schwefelsäure wurden 3 g
1,2-Dihydro-6-methyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-
2-oxo-3-pyridincarbonitril 40 Minuten bei 90°C ge-
rührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch
5 auf Eis gegossen und dazu wurde zum Alkalischemachen
konzentriertes Ammoniakwasser zugegeben. Die ausge-
fallenen Kristalle wurden durch Filtrieren gewonnen,
Nach dem Waschen mit Wasser und dem Trocknen wurden
die Kristalle aus N,N-Dimethylformamid umkristalli-
10 siert, wobei man 2,5 g 1,2-Dihydro-6-methyl-5-(imidazo-
[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-pyridincarbonitril mit
einem Schmelzpunkt von 300°C oder höher erhielt.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSO-d₆):

15

12,58 (b, s); 9,0 (b,d, 1H); 8,6 (b, d, J=1Hz);
8,2 (1H, s); 7,92 (1H, s); 7,7-7,4 (3H, b, s);
7,22 (1H, dd, J=2, 10Hz); 2,32 (3H, s).

20

BEISPIEL 10

25 1,2-Dihydro-6-methyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-
2-oxo-pyridin

In 10 ml 85 %-iger Phosphorsäure wurde 1 g 1,2-Dihydro-
6-methyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-3-
pyridincarbonitril 18 Stunden unter Rückfluss behan-
30 delt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser zugegeben und
dann wurde zum Alkalischemachen zu dem Reaktionsgemisch

konzentriertes Ammoniakwasser zugegeben. Die Mischung wurde mit Chloroform extrahiert. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Chloroform unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol-Ether umkristallisiert, wobei man 0,4 g 1,2-Dihydro-6-methyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-oxo-pyridin mit einem Schmelzpunkt von 290 bis 292°C erhielt.

10 Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSC-d₆):

12,62 (1H, b, s); 8,0 (1H, d, J=1Hz); 7,52-7,70 (3H, t-förmig); 7,4 (1H, d, J=9,2Hz); 7,06 (1H, dd, J=2, 10Hz); 6,52 (1H, d, J=9,2Hz); 2,38 (3H, s).

15

BEISPIEL 11

20 5-(3-Bromoimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril-hydrobromid

In 10 ml Essigsäure wurden 0,3 g 1,2-Dihydro-5-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril gelöst. Zu der Lösung wurden 0,2 g Brom gegeben und die Mischung wurde auf 30°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden die dabei erhaltenen weissen Kristalle abfiltriert. Nach dem Waschen mit Ether wurden die Kristalle aus Methanol umkristallisiert, wobei man 0,4 g 5-(3-Bromoimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril-hydrobromid mit

30

einem Schmelzpunkt von 300°C oder höher erhielt.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSO-d₆):

5 12,90 (b, s); 8,68 (1H, s); 8,32 (1H, s); 8,24
(1H, s); 7,99 (1H, d, J=9Hz); 7,81 (1H, dd, J=2,9Hz);
2,30 (3H, s).

10

BEISPIEL 12

5-(3-Bromo-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1,2-
dihydro-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril-hydrobromid

15

1,2-Dihydro-5-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-
1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril wur-
den in gleicher Weise wie in Beispiel 11 behandelt,
wobei man 5-(3-Bromo-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-
20 1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril-hydro-
bromid erhielt.

Schmelzpunkt: > 300°C (Zersetzung)

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSO-d₆):

25

12,85 (b, s); 8,65 (1H, d, J=2Hz); 8,24 (1H, s);
7,97 (1H, d, J=9Hz); 7,82 (1H, dd, J=2, 9Hz);
2,48 (3H, s); 2,28 (3H, s).

30

BEISPIEL 13

5-(3-Chloroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril

5

In 10 ml N,N-Dimethylformamid wurden 0,3 g 1,2-Dihydro-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril zusammen mit 0,19 g N-Chlorosuccinimid bei 60 bis 80°C 2 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und durch Filtrieren gewonnen. Der Feststoff wurde aus einer grossen Menge Methanol umkristallisiert, wobei man 0,1 g 5-(3-Chloroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril mit einem Schmelzpunkt von 300°C oder mehr erhielt.

10

15

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSO-d₆):

20 12,82 (b, s); 8,42 (1H, s); 8,22 (1H, s); 7,77 (1H, s);
7,72 (1H, d, J=9Hz); 7,37 (1H, dd, J=2, 9Hz); 2,28
(3H, s).

25

BEISPIEL 14

5-(Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-methoxy-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril

30

Eine Mischung aus 3,1 g 1,2-Dihydro-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-6-methyl-2-oxo-3-pyridincarbonitril, 30 ml

Phosphoroxchlorid und 5 Tropfen Dimethylformamid wurde 2 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Überschuss an Phosphoroxchlorid wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und nach dem Abkühlen wurde
5 Chloroform, eine 20 %-ige NaOH-Lösung und dann eine wässrige Natriumcarbonatlösung zum Alkalischemachen zu dem Rückstand gegeben. Die organische Schicht wurde gewonnen. Nach dem Trocknen der Chloroformschicht wurde Magnesiumsulfat oder das Chloroform abdestil-
10 liert. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch gereinigt, wobei man 1,9 g 2-Chloro-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-6-methyl-3-pyridincarbonitril mit einem Schmelzpunkt von 185 bis 186°C erhielt.

15 Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in DMSO-d₆):

8,16 (1H, m); 7,86 (1H, s); 7,74 (1H, d, J=10Hz);
7,12 (1H, s); 7,68 (1H, s); 7,08 (1H, dd, J=2, 10 Hz);
2,6 (3H, s).

20

In einem Lösungsmittelgemisch aus 30 ml Methylenchlorid und 30 ml Methanol wurde 0,59 g 2-Chloro-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-6-methyl-3-pyridincarbonitril, wie es oben beschrieben wurde, unter Rück-
25 fluss 3 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel abdestilliert und Chloroform-Wasser wurde zu dem Rückstand gegeben. Die Chloroformschicht wurde gewonnen. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Chloroform unter
30 vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Benzol-n-Hexan umkristallisiert, wobei man 0,75 g

5-(Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-methoxy-6-methyl-3-pyridincarbonitril mit einem Schmelzpunkt von 195 bis 196°C erhielt.

5 Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in CCl_3):

8,04 (1H, m); 7,74 (1H, s); 7,7 (1H, s); 7,68 (1H, d, $J=10\text{Hz}$); 7,62 (1H, s); 7,06 (1H, dd, $J=2, 10\text{Hz}$); 4,07 (3H, s); 2,46 (3H, s).

10

Nachfolgend wird die Herstellung der Ausgangsmaterialien und der Zwischenprodukte, wie sie in den Beispielen 1 bis 8 verwendet wurden, in den nachfolgenden Beispielen 15 bis 19 beschrieben.

BEISPIEL 15

20

1-(Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-propanon

(1) Zu 24,5 g Magnesium in einem Vier-Hals-Kolben mit einem Volumen von 2 Litern wurde eine Lösung aus 8,25 g Ethylbromid in 14 ml Tetrahydrofuran tropfenweise unter einem Stickstoffstrom gegeben. Nach Beendigung der tropfenweisen Zugabe wurde eine Lösung aus 49,25 g 6-Bromoimidazo[1,2-a]pyridin und 74,25 g Ethylbromid in 300 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zu der Mischung in einem Zeitraum von 40 Minuten zugegeben, wobei man die Innentemperatur auf 50 bis 60°C hielt.

25

30

Nach Beendigung der tropfenweisen Zugabe wurde das Reaktionsgemisch unter Rückfluss eine Stunde behandelt zur Beendigung der Bildung des Grignard-Reagenses.

- 5 Anschliessend wurde die Reaktionsmischung gekühlt und eine Lösung aus 97,5 g 2-Chloromethyl-1-propen in 200 ml Tetrahydrofuran wurde tropfenweise unter Rühren bei einer Innentemperatur von 0 bis 10°C zugegeben. Nach der tropfenweisen Zugabe wurde die Mischung 2
- 10 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen (30 bis 40°C) wurde eine Lösung aus 50 g Ammoniumchlorid in 500 ml Wasser tropfenweise zum Reaktionsgemisch gegeben. Nach dem Abkühlen wurden dann 250 ml Toluol, 200 ml n-Hexan und 200 ml Wasser zu der Mischung ge-
- 15 geben. Die organische Schicht wurde abgetrennt. Sie wurde zweimal mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei man 30,5 g (70,9 %) 6-(2-Methyl-2-
- 20 propenyl)imidazo[1,2-a]pyridin mit einem Siedepunkt von 118 bis 122°C (0,5 mmHg) erhielt.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in CDCl_3):

- 25 7,94 (1H, m); 7,72 (1H, d, J=1Hz); 7,56 (1H, d, J=9Hz); 7,52 (1H, d, J=1Hz); 7,02 (1H, dd, J=2, 9Hz), 4,90 (1H, d, J=1Hz); 4,80 (1H, d, J=1Hz); 3,28 (2H, s); 1,70 (3H, s).

30

(2) In einer Lösung aus 12,3 g konzentrierter Salzsäure, 45 ml Wasser und 45 ml Methanol wurden 20 g

6-Isobutenylimidazo[1,2-a]pyridin gelöst. Die Lösung wurde auf -5°C gekühlt und Ozon wurde durch die Lösung bei -5 bis 0°C während 4 Stunden geleitet. Der Endpunkt der Umsetzung wurde durch Dünnschichtchromatografie bestätigt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde eine Lösung aus 30,6 g Natriumsulfit in 160 ml Wasser tropfenweise unter Kühlung in einer solchen Rate zugegeben, dass die Temperatur 20°C nicht überstieg. Anschliessend wurden 22 g Natriumbicarbonat zugegeben sowie eine geeignete Menge Salz als Feststoff und die Mischung wurde dann mit Chloroform extrahiert. Das Chloroformextrakt wurde zweimal mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde Chloroform unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Destillation unter vermindertem Druck gereinigt, wobei man 14,2 g (70,5 %) 1-(Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-propanon mit einem Siedepunkt von 155 bis 159°C (0,4 mmHg) erhielt.

20

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in CDCl_3):

8,03 (1H, m); 7,64 (1H, s); 7,60 (1H, d, $J=0\text{Hz}$);
7,56 (1H, s); 6,95 (1H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$); 3,70 (2H, s);
25 2,24 (3H, s).

BEISPIEL 16

30

1-(Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-propanon

(1) In 40 ml Ethanol wurden 6,9 g 6-Imidazo-
[1,2-a]pyridincarbaldehyd unter Rückfluss während 14
Stunden, zusammen mit 10,6 g Nitroethan und 30 Trop-
fen n-Butylamin, gerührt. Dann wurde eine kleine
5 Menge Ethylamin zugegeben und die Mischung wurde
unter Rückfluss weitere 18 Stunden gerührt. Nach dem
Abfiltrieren von unlöslichem Rückstand unter Erhit-
zen, wurden 50 ml Ethanol und 150 ml Ether zuge-
geben, um weitere unlösliche Bestandteile abzufil-
10 trieren. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem
Druck abdestilliert und der Rückstand wurde zweimal
aus Ethanol umkristallisiert, wobei man 1,14 g 6-(2-
Nitro-1-propenyl)imidazo[1,2-a]pyridin mit einem
Schmelzpunkt von 190 bis 192° (Zersetzung) erhielt.

15

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in CDCl_3):

8,30 (1H, d, J=2Hz); 8,04 (1H, d, J=1Hz); 7,73 (1H,
d, J=1Hz); 7,70 (1H, d, J=9Hz); 7,66 (1H, d, J=1Hz);
20 7,26 (1H, dd, J=2, 9Hz); 2,52 (3H, d, J=1Hz).

(2) In 25 ml Wasser und 25 ml EtOH wurden 1,14 g
6-(2-Nitro-1-propenyl)imidazo[1,2-a]pyridin bei 80°C,
25 zusammen mit 100 mg Eisen(II)chlorid, erhitzt. Unter
Rühren wurden 2,5 ml konzentrierte Salzsäure unter
Rückfluss zugegeben und die Mischung wurde eine Stun-
de gerührt. Unter Erhitzen wurde der unlösliche Rück-
stand abfiltriert. Nach dem gründlichen Waschen der
30 unlöslichen Bestandteile mit Ethanol wurde das Lösungs-
mittel durch Destillation unter vermindertem Druck

- abdestilliert. Eine wässrige Lösung von Natriumbicarbonat wurde zu dem Rückstand gegeben und die Mischung wurde mit Chloroform extrahiert. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen über Magnesiumsulfat
- 5 wurde das Chloroform unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch gereinigt, wobei man 500 mg 1-(Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-propanon erhielt.
- 10 Das kernmagnetische Resonanzspektrum war identisch mit dem des in Beispiel 15 erhaltenen.
- 15 BEISPIEL 17
- Die Umsetzung wurde in gleicher Weise wie in Beispiel 15 durchgeführt, wobei man jedoch 6-Bromo-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin, 6-Bromo-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin, 6-Bromo-2-methoxymethylimidazo[1,2-a]pyridin,
- 20 6-Bromo-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin oder 6-Bromo-5-methylimidazo[1,2-a]pyridin, anstelle von 6-Bromoimidazo[1,2-a]pyridin in Beispiel 15 verwendete und anstelle von 2-Chloromethyl-1-propen 2-Chloromethyl-1-buten
- 25 einsetzte. Die entsprechenden erhaltenen Propen-, Buten-, Propan- und Butanonderivate werden nachfolgend gezeigt. Anschliessend werden auch die kernmagnetischen Resonanzspektren gezeigt, wobei die Verbindungen (1) bis (7) der Verbindung (1) in Beispiel 15 und die Verbindungen (8) bis (14) der Verbindung (2) in Beispiel 15 entsprechen.
- 30

(1) 2-Methyl-6-(2-methyl-2-propenyl)-imidazo-
/1,2-a/pyridin

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in CDCl₃):

5

7,84 (1H, m); 7,44 (1H, d, J=9Hz); 7,28 (1H, s);
6,97 (1H, dd, J=2, 9Hz), 4,87 (1H, s), 4,78 (1H, s);
3,25 (2H, s); 2,44 (3H, s); 1,70 (3H, s).

10

(2) 6-(2-Methyl-2-propenyl)-2-phenylimidazo/1,2-a-
pyridin

Schmelzpunkt: 122 bis 125°C

15 Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in CDCl₃):

7,96 (1H, d, J=2Hz); 7,98-7,78 (2H, m); 7,77 (1H, s);
7,53 (1H, d, J=9Hz); 7,52-7,20 (3H, m); 7,01 (1H, dd,
J=2, 7Hz); 4,87 (1H, s); 4,78 (1H, s); 3,27 (2H, s);
20 1,70 (3H, s).

(3) 2-Methoxymethyl-6-(2-methyl-2-propenyl)-
imidazo/1,2-a/pyridin

25

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in CDCl₃):

7,86 (1H, m); 7,48 (1H, s); 7,46 (1H, d, J=9Hz);
6,99 (1H, dd, J=2, 9Hz); 4,86 (1H, s); 4,76 (1H, s);
30 4,61 (2H, s); 3,48 (3H, s); 3,26 (2H, s); 1,70 (3H, s).

(4) 7-Methyl-6-(2-methyl-2-propenyl)imidazo-
/1,2-a/pyridin

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in CDCl₃):

5

7,82 (1H, s); 7,50 (1H, s); 7,42 (1H, s); 7,34 (1H, s);
4,85 (1H, s); 4,54 (1H, s); 3,20 (2H, s); 2,28 (3H, s);
1,76 (3H, s).

10

(5) 6-(2-Ethyl-2-propenyl)imidazo/1,2-a/pyridin

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in CDCl₃):

15

7,90 (1H, m); 7,56 (1H, s); 7,52 (1H, d, J=9Hz);
7,50 (1H, s); 6,98 (1H, dd, J=2, 9Hz); 4,88 (1H, d,
J=1Hz); 4,76 (1H, d, J=1Hz); 3,29 (2H, s); 2,00
(2H, q, J=7Hz); 1,04 (3H, t, J=7Hz).

20

(6) 6-(2-Ethyl-2-propenyl)-2-methylimidazo/1,2-a/-
pyridin

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in CDCl₃):

25

7,80 (1H, m); 7,39 (1H, d, J=9Hz); 7,24 (1H, s);
6,92 (1H, dd, J=2, 9Hz); 4,86 (1H, s); 4,74 (1H, s);
3,25 (2H, s); 2,38 (3H, s); 1,99 (2H, q, J=7Hz);
1,02 (3H, t, J=7Hz).

30

(7) 5-Methyl-6-(2-methyl-2-propenyl)imidazo-
[1,2-a]pyridin

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in CDCl_3):

5

7,66 (1H, d, J=2Hz); 7,50 (1H, d, J=10Hz); 7,46
(1H, d, J=2Hz); 7,02 (1H, d, J=2Hz); 4,82 (1H, s);
4,56 (1H, s); 3,34 (2H, s); 2,50 (3H, s); 1,74 (3H, s).

10

(8) 1-(2-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-
propanon

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in CDCl_3):

15

7,93 (1H, m); 7,47 (1H, d, J=9Hz); 7,30 (1H, s);
6,94 (1H, dd, J=2, 9Hz); 3,66 (2H, s); 2,44 (3H, s);
2,22 (3H, s).

20

(9) 1-(2-Phenylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-2-
propanon

Schmelzpunkt: 144 bis 147°C

25 Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in CDCl_3):

8,10-7,82 (4H, m); 7,80 (1H, s); 7,58 (1H, d, J=10Hz);
7,55-7,24 (3H, m); 6,96 (1H, dd, J=2, 10Hz); 3,68 (1H,
s); 2,24 (3H, s).

30

(10) 1-(2-Methoxymethylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-2-propanon

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in CDCl_3):

5

7,90 (1H, m); 7,50 (1H, s); 7,48 (d, $J=9\text{Hz}$); 6,94 (1H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$); 4,60 (2H, s); 3,60 (2H, s); 3,48 (3H, s); 2,24 (3H, s).

10

(11) 1-(7-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-2-propanon

Schmelzpunkt: 123 bis 125°C

15 Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in CDCl_3):

7,90 (1H, s); 7,53 (1H, s); 7,45 (1H, s); 7,38 (1H, s); 3,68 (2H, s); 2,24 (6H, s).

20

(12) 1-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-2-butanon

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (in CDCl_3):

25 7,98 (1H, d, $J=2\text{Hz}$); 7,56 (1H, s); 7,53 (1H, d, $J=9\text{Hz}$); 7,50 (1H, s); 6,94 (1H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$); 3,64 (2H, s); 2,52 (2H, q, $J=7\text{Hz}$); 1,06 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

30