



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl. 3: C 07 D 471/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

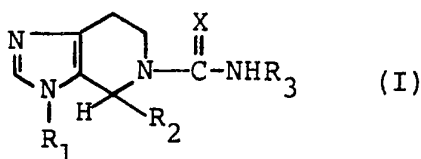
⑪

626 084

⑳ Gesuchsnummer:	153/77	㉓ Inhaber:	Società Farmaceutici Italia S.p.A., Milano (IT)
㉑ Anmeldungsdatum:	06.01.1977	㉗ Erfinder:	Giuliana Arcari, Milano (IT) Luigi Bernardi, Milano (IT) Giovanni Falconi, Milano (IT) Fulvio Luini, Milano (IT) Giorgio Paiamidessi, Milano (IT) Ugo Scarponi, Milano (IT)
㉔ Priorität(en):	07.01.1976 GB 573/76 29.06.1976 GB 27071/76	㉘ Vertreter:	Bovard & Cie., Bern
㉕ Patent erteilt:	30.10.1981		
㉙ Patentschrift veröffentlicht:	30.10.1981		

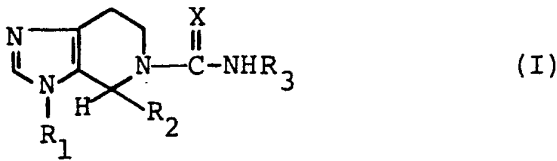
⑤④ Verfahren zur Herstellung von neuen 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-(4,5-c)-pyridinderivaten.

⑤⑦ Die neuen Verbindungen der Formel I, worin R_1 , R_2 , R_3 und X die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, werden hergestellt durch Kondensation eines 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-(4,5-c)pyridins mit einem Alkyl-isocyanat oder -isothiocyanat oder mit einem substituierten S-Methylthioharnstoff. Zweckmässig erfolgt die Kondensation in einem Lösungsmittel bei Rückflusstemperatur. Die Produkte können durch Kristallisation als freie Basen oder als pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze isoliert werden. Die Verbindungen der Formel I zeigen pharmakologische Hemmwirkung gegen Geschwüre, insbesondere Magen- und Darmgeschwüre, sowie gegen Magensekretion.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-(4,5-c)-pyridinderivaten der Formel

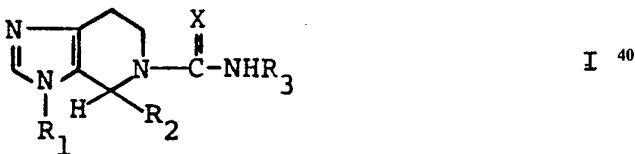


worin R₁ Wasserstoff oder Alkyl mit 1–4 C-Atomen, R₂ Wasserstoff, Alkyl mit 1–4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3–6 C-Atomen, Phenyl oder einen heterocyclischen Kohlenwasserstoffrest, R₃ Wasserstoff, gerad- oder verzweigt-kettiges Alkyl oder Alkenyl mit 1–6 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3–6 C-Atomen oder eine Phenylgruppe, und X Sauerstoff, Schwefel oder NR₄ bedeuten, wobei R₄ für Wasserstoff, Alkyl mit 1–4 C-Atomen, Amino, Cyano, Nitro oder Acylamino steht, und von deren pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-(4,5-c)-pyridin mit einem Alkyl-isocyanat oder -isothiocyanat oder mit einem substituierten S-Methylthioharnstoff kondensiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einem Lösungsmittel aus der Gruppe Äthanol, Acetonitril und Dioxan 4–12 h lang am Rückfluss kondensiert.

3. Nach dem Verfahren nach Anspruch 1 hergestellte Verbindungen der Formel I.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist das im Patentanspruch 1 definierte Verfahren zur Herstellung von neuen 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-(4,5-c)-pyridinderivaten der Formel



und von deren pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzen.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird die Kondensationsreaktion in einem Lösungsmittel, wie Äthanol, Acetonitril oder Dioxan, gewöhnlich am Rückfluss, während 4–12 h ausgeführt. Die Produkte können durch Kristallisation als freie Basen oder als Salze pharmazeutisch verwendbarer Säuren isoliert werden.

Die neuen Verbindungen erwiesen sich als gut verträglich und hemmten bei Versuchstieren sowohl eine Anzahl von Versuchsgeschwüren als auch die Magensekretion. Sie können daher zur Therapie von Magen- und Darmgeschwüren bei Menschen angewendet werden.

Die Wirksamkeit dieser Verbindungen wurden bei Antigeschwür- und Antisekretionsversuchen in Ratten bestimmt. Methiamid, eine wegen ihrer Antisekretionswirksamkeit wohl bekannte Substanz (Wyllie et al., Gut, 1973, 14, 424), die als eine der aktivsten Substanzen auf diesem Gebiet angesehen wird (S. Dai et al., Eur. J. Pharm., 1975, 33, 277), wurde als Bezugsstandard verwendet.

1. Hemmung von Geschwüren bei Ratten (Bonfils et al., Thérapie, 1960, 15, 1096)

Sechs männliche Sprague-Dowley-Ratten mit einem Gewicht von 100 bis 120 g, die 24 Stunden lang hungern gelassen wurden, wurden für jede Gruppe verwendet. Ein rechteckiges, flexibles Drahtnetz mit kleiner Maschenweite wurde zur Immobilisierung verwendet. Nach 4 Stunden Immobilisierung wurden die Ratten getötet, ihre Mägen entfernt und die Verletzungen unter einem Seziernmikroskop gezählt. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle I angegeben, worin die Werte als ED₅₀ angeführt sind.

Die Verbindungen wurden subkutan (10 mg/kg) unmittelbar vor der Immobilisierung oder oral (50 mg/kg) eine Stunde vorher verabreicht.

2. Hemmung der Magensekretion in Ratten (Shay, Gastroenterology, 1945, 43, 5).

Die gastrische antisekretorische Wirksamkeit wurde bei Ratten durch die Pylorusligaturmethode festgestellt. Für jede Gruppe wurden sechs männliche Sprague-Dowley-Ratten mit einem Gewicht von 110 bis 130 g verwendet. 24 Stunden vor dem Versuch erhielten die Ratten keine Nahrung mehr, Wasser stand ihnen jedoch zur Verfügung.

Am Tag der Operation wurde der Pylorus unter leichter Äthernästhesie abgebunden. Vier Stunden danach wurden die Ratten getötet, die Magensekretion gesammelt und 10 Minuten lang bei 3500 min. zentrifugiert; das Volumen abzüglich Sediment wurde bestimmt. Die Menge an freier Salzsäure im Magensaft wurde durch Titrieren gegen 0,01 N Natriumhydroxyd unter Verwendung eines Töpfer-Indikators bestimmt. Jede Verbindung wurde in einer Dosis von 50 mg/kg subkutan zum Zeitpunkt der Ligatur injiziert.

Die Tabelle I zeigt die erhaltenen Ergebnisse, ausgedrückt als ED₅₀.

Die Bezugsnummern der Verbindungen sind in den Beispielen erklärt.

Tabelle I
ED₅₀ für Antigeschwür- und Antisekretionswirksamkeiten

Verbindung	Antigeschwürwirksamkeit		Antisekretionswirksamkeit
	subkutan	oral	subkutan
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

Auf Grund der Tatsache, dass viele Antigeschwürmittel eine bemerkenswerte anticholinergische Wirksamkeit zeigen, wurden einige Derivate auch oral auf ihren Antagonismus gegen durch Carbacholin induzierte Cromodacriorrhea geprüft (Winburg M. et al., J. Pharm. Exp. Therap., 1949, 95, 53).

Aus Tabelle II, welche die Verhältnisse zwischen den ED₅₀-Werten für die anticholinergische und Antigeschwürwirksamkeit zeigt, geht hervor, dass einige Derivate bei Dosen, die 5-

bis 25mal niedriger sind als jene, die anticholinergisch wirksam sind, eine Antigeschwürwirksamkeit aufweisen.

Für Atropin und Methiamid beträgt ein derartiges Verhältnis etwa 2.

Tabelle II
ED₅₀ in Ratten per os

Verbindung	Anticholinergische Wirksamkeit	Anticholinergische ED ₅₀ / Antigeschwür-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

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern.

Beispiel 1

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

Eine Lösung von 1 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (Farmaco, Ed. Sci., 1967, 22, 821) und 0,65 g Methylisothiocyanat in 20 ml Äthanol wurde 8 Stunden lang am Rückfluss gehalten. Die Lösung wurde abgekühlt und filtriert. Es wurden 1,15 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Fp. 228°C.

Beispiel 2

5-(N-Äthylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1293)

Eine Lösung von 1,85 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 2 g Äthylisothiocyanat in 15 ml Acetonitril wurde 7 Stunden lang am Rückfluss gehalten. Die Lösung wurde abgekühlt und filtriert. Es wurden 2,5 g der im Titel genannten Verbindungen erhalten, Fp. 185°C.

Beispiel 3

5-(N-n-Propylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1361)

Es wurde wie in Beispiel 1 verfahren, wobei jedoch Propylisothiocyanat verwendet wurde. Die im Titel genannte Verbindung wurde in 81%iger Ausbeute erhalten, Fp. 151°C.

Beispiel 4

5-(N-Isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1087)

Eine Lösung von 2 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridinhydrochlorid und 2,5 g Isopropylisothiocyanat in 20 ml Acetonitril und 5 ml Äthanol wurde 8 Stunden lang am Rückfluss gehalten. Bei Abdampfen des Lösungsmittels verblieb ein Rückstand, der mit 1 Äquivalent äthanolischem Chlorwasserstoff behandelt wurde. Bei Abdampfen des Lösungsmittels verblieb ein Rückstand, der bei Kristallisieren aus Aceton 2,5 g des Hydrochlorids der im Titel genannten Verbindung ergab, Fp. 170°C.

Beispiel 5

5-(N-n-Butylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1331)

Es wurde wie in Beispiel 1 verfahren, wobei jedoch Butyl-

isothiocyanat verwendet wurde. Die im Titel genannte Verbindung wurde in 75%iger Ausbeute erhalten, Fp. 130°C.

Beispiel 6

5-(N-Cyclohexylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1294)

Es wurde wie in Beispiel 2 verfahren, wobei jedoch Cyclohexylisothiocyanat verwendet wurde. Die im Titel genannte Verbindung wurde in 82%iger Ausbeute erhalten, Fp. 183°C.

Beispiel 7

4-Äthyl-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1214)

Eine Lösung von 2,9 g 4-Äthyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (Farmaco, Ed. Sci. 1967, 22, 821) und 3 g Methylisothiocyanat in 32 ml Acetonitril und 8 ml Äthanol wurde 8 Stunden lang am Rückfluss gehalten. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Diäthyläther kristallisiert, wobei 3 g der im Titel genannten Verbindung erhalten wurden, Fp. 230°C.

Beispiel 8

5-(N-Allylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1185)

Es wurde wie in Beispiel 2 verfahren, wobei jedoch Allylisothiocyanat verwendet wurde. Die im Titel genannte Verbindung wurde in 71%iger Ausbeute erhalten, Fp. 172°C.

Beispiel 9

4-Äthyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1184)

Es wurde wie in Beispiel 7 verfahren, wobei jedoch Isopropylisothiocyanat verwendet wurde. Die im Titel genannte Verbindung wurde in 79%iger Ausbeute erhalten, Fp. 215°C.

Beispiel 10

4-Äthyl-5-(N-allylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1216)

Es wurde wie in Beispiel 7 verfahren, wobei jedoch Allylisothiocyanat verwendet wurde. Die im Titel genannte Verbindung wurde in 70%iger Ausbeute erhalten, Fp. 205°C.

Beispiel 11

4-Äthyl-5-(N-butylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1215)

Es wurde wie in Beispiel 7 verfahren, wobei jedoch Butylisothiocyanat verwendet wurde. Die im Titel genannte Verbindung wurde in 75%iger Ausbeute erhalten, Fp. 180°C.

Beispiel 12

4-Phenyl-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1254)

Eine Lösung von 3,5 g 4-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (Farmaco, Ed. Sci., 1967, 22, 821) und 3,5 g Methylisothiocyanat in 55 ml Dioxan wurde 4 Stunden lang am Rückfluss gehalten. Die Lösung wurde abgekühlt und filtriert; es wurden 3,6 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Fp. 228°C.

Beispiel 13

4-Phenyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1253)

Es wurde wie in Beispiel 12 verfahren, wobei jedoch Isopropylisothiocyanat verwendet wurde. Die im Titel genannte Verbindung wurde in 80%iger Ausbeute erhalten, Fp. 198°C.

Beispiel 14

4-Isopropyl-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1257)

Zu einer Lösung von 20 g Histamindihydrochlorid in 54 ml Wasser und 440 ml Methanol wurden 19,6 g Natriumhydroxid, gelöst in 54 ml Wasser, und 25 ml Isobutyraldehyd zugesetzt, und die Lösung wurde 24 Stunden lang am Rückfluss gehalten. Dann wurde die Lösung mit 200 ml konz. Salzsäure angesäuert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen. Der methanolische Extrakt wurde im Vakuum eingedampft, wobei 23 g 4-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin-dihydrochlorid erhalten wurden, Fp. 238°C, aus welchem die freie Base, Fp. 112°C, durch Ionenaustausch auf «Amberlite» IRA 410 (Markenname) erhalten wurde. Eine Lösung von 1,3 g der Base in 10 ml Dioxan wurde mit 1,3 g Methylisothiocyanat behandelt und 4 Stunden lang am Rückfluss gehalten. Die Lösung wurde abgekühlt und filtriert. Es wurden 1,4 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Fp. 240°C.

Beispiel 15

4-Isopropyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1258)

Es wurde wie in Beispiel 14 verfahren, wobei jedoch Isopropylisothiocyanat verwendet wurde. Die im Titel genannte Verbindung wurde in 80%iger Ausbeute erhalten, Fp. 203°C.

Beispiel 16

3-Methyl-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1276)

Eine Lösung von 1 g 3-Methyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 1 g Methylisothiocyanat in 10 ml Acetonitril wurde 4 Stunden lang am Rückfluss gehalten. Die Lösung wurde abgekühlt und filtriert. Es wurden 0,9 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Fp. 235°C.

Beispiel 17

3-Methyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1286)

Es wurde wie in Beispiel 16 verfahren, wobei jedoch Isopropylisothiocyanat verwendet wurde. Die im Titel genannte Verbindung wurde in 66%iger Ausbeute erhalten, Fp. 205°C.

Beispiel 18

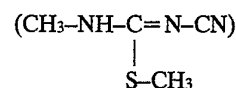
5-(N-Phenylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1116)

Es wurde wie in Beispiel 2 verfahren, wobei jedoch Phenylisothiocyanat verwendet wurde. Die im Titel genannte Verbindung wurde in 82%iger Ausbeute erhalten, Fp. 205°C.

Beispiel 19

5-(N-Cyano-N'-methylguanyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1347)

Eine Lösung von 1,23 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 1,29 g N,S-Dimethyl-N'-cyanoisothioharnstoff



in 15 ml Acetonitril wurde 21 Stunden lang am Rückfluss gehalten. Nach Eindampfen zur Trockene ergab Chromatographie auf Silikagel (Äthylacetat-Äthanol als Eluierungsmittel) des Rückstandes 630 mg der reinen, im Titel genannten Verbindung, Fp. 240°C.

Beispiel 20

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

Eine Lösung von 1,23 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 0,9 g S-Methylisothioharnstoff in 15 ml Acetonitril wurde 8 Stunden lang am Rückfluss gehalten. Nach Eindampfen zur Trockene wurde der Rückstand mit 1 Äquivalent äthanolischem Chlorwasserstoff behandelt. Nach Abkühlen wurden 1,4 g des Monohydrochlorids der im Titel genannten Verbindung erhalten, Fp. 310°C.

Beispiel 21

4-Äthyl-5-guanyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1284)

Es wurde wie in Beispiel 20 verfahren, wobei 1,5 g Monohydrochlorid der im Titel genannten Verbindung, Fp. 300°C (Zers.), aus 1,51 g 4-Äthyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin erhalten wurden.

Beispiel 22

4-Äthyl-5-(N-äthylguanyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1336)

Eine Lösung von 1,51 g 4-Äthyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 1,18 g N-Äthyl-S-methylisothioharnstoff in 15 ml Acetonitril wurde 8 Stunden lang am Rückfluss gehalten. Nach Eindampfen zur Trockene wurde der Rückstand mit 1 Äquivalent äthanolischem Bromwasserstoff behandelt. Nach Abkühlen wurden 1,5 g des Monohydrobromids der im Titel genannten Verbindung erhalten, Fp. 275°C.

Beispiel 23

4-Äthyl-5-(N-isopropylguanyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1337)

Es wurde wie in Beispiel 22 verfahren, wobei jedoch N-Isopropyl-S-methylisothioharnstoff verwendet wurde. Es wurden 1,6 g des Monohydrobromids der im Titel genannten Verbindung erhalten, Fp. 280°C (Zers.).

Beispiel 24

5-(N-Äthylguanyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin

Es wurde wie in Beispiel 22 verfahren. Dabei wurde das Monohydrobromid der im Titel genannten Verbindung in 50%iger Ausbeute aus 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin erhalten.

Beispiel 25

5-(N-Isopropylguanl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin

Es wurde wie in Beispiel 23 verfahren. Dabei wurde das Monohydrobromid der im Titel genannten Verbindung in 55%iger Ausbeute aus 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin erhalten.

Beispiel 26

4-Phenyl-5-(N-methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1261)

Eine Lösung von 3 g 4-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 3,42 g Methylisocyanat in 40 ml trockenem Dioxan wurde 1½ Stunden lang am Rückfluss gehalten. Bei Eindampfen zur Trockene wurden 4,72 g eines Feststoffes erhalten, der mit Äthylacetat gewaschen, in 60 ml Methanol gelöst und 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur mit 15 ml 2N Natriumhydroxid behandelt wurde. Nach Neutralisieren wurde die Lösung mit Chloroform extrahiert. Bei Abdampfen des Lösungsmittels verblieb ein Rückstand, der in Äthylacetat aufgenommen wurde; es wurden 2,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Fp. 180°C.

Beispiel 27

4-Phenyl-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1351)

Es wurde wie in Beispiel 26 verfahren, wobei jedoch Isopropylisocyanat verwendet wurde. Dabei wurden 3,11 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Fp. 245°C.

Beispiel 28

4-Äthyl-5-(N-methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1295)

Eine Lösung von 1,51 g 4-Äthyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 2,28 g Methylisocyanat in 20 ml trockenem Dioxan wurde 1½ Stunden lang am Rückfluss gehalten. Die Lösung wurde abgekühlt und filtriert. Der gesammelte Feststoff wurde in 30 ml Methanol gelöst und mit 7 ml 2N Natriumhydroxid 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur behandelt. Nach Neutralisieren wurde die Lösung mit Chloroform extrahiert. Bei Abdampfen des Lösungsmittels verblieb ein Rückstand, der in Äthylacetat aufgenommen wurde. Es wurden 1,05 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Fp. 240°C.

Beispiel 29

4-Äthyl-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1316)

Es wurde wie in Beispiel 28 verfahren, wobei jedoch Isopropylisocyanat verwendet wurde. Es wurde die im Titel genannte Verbindung in 70%iger Ausbeute erhalten, Fp. 170°C.

Beispiel 30

5-(N-Methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1350)

Es wurde wie in Beispiel 28 verfahren, wobei 1,8 g der im Titel genannten Verbindung, Fp. 213°C, aus 2,46 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin erhalten wurden.

Beispiel 31

5-(N-Isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1348)

Eine Lösung von 2,46 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 6,8 g Isopropylisocyanat in 50 ml trockenem Dioxan wurde 2 Stunden lang am Rückfluss gehalten. Nach Eindampfen zur Trockene wurde der Rückstand in 25 ml Methanol gelöst und mit 12,5 ml 2N Natriumhydroxid 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur behandelt. Nach Neutralisieren wurde die Lösung mit Chloroform extrahiert. Bei Abdampfen des Lösungsmittels wurden 2,21 g eines Rückstandes in Form eines Öls erhalten, der mit 1 Äquivalent Chlorwasserstoff in Isopropanol behandelt wurde. Nach Abkühlen wurden 1,7 g des Hydrochlorids der im Titel genannten Verbindung erhalten, Fp. 190°C.

Beispiel 32

5-(N-Cyclopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1365)

Eine Lösung von 3,69 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 7,47 g Cyclopropylisocyanat in 20 ml trockenem Dioxan wurde 1½ Stunden lang am Rückfluss gehalten. Nach Eindampfen zur Trockene wurde der Rückstand in 44 ml Methanol gelöst und mit 11 ml 2N Natriumhydroxid 1½ Stunden lang bei Zimmertemperatur behandelt. Nach Neutralisieren wurde die Lösung mit Chloroform extrahiert. Bei Abdampfen des Lösungsmittels verblieb ein Rückstand, der in Acetonitril aufgenommen wurde; es wurden 2,12 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Fp. 215°C.

Beispiel 33

5-(N-Cyclopentylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1366)

Es wurde wie in Beispiel 32 verfahren, wobei jedoch Cyclopentylisocyanat verwendet wurde. Dabei wurden 3,46 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Fp. 225°C.

Beispiel 34

5-(N-Cyclopentylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1360)

Es wurde wie in Beispiel 2 verfahren, wobei jedoch Cyclopentylisothiocyant verwendet wurde. Dabei wurde die im Titel genannte Verbindung in 60%iger Ausbeute erhalten, Fp. 185°C.

Beispiel 35

5-(N-Cyclopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1359)

Eine Lösung von 2,462 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 2,97 g Cyclopropylisothiocyant in 20 ml Acetonitril wurde 7 Stunden lang am Rückfluss gehalten. Nach Eindampfen zur Trockene wurde der Rückstand auf Silikagel (Äthylacetat-Äthanol als Eluierungsmittel) chromatographiert, wobei 1,42 g der im Titel genannten, reinen Verbindung erhalten wurden, Fp. 185°C.

Beispiel 36

4-Cyclohexyl-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1368)

Es wurde wie in Beispiel 14 verfahren, wobei 15,5 g 4-Cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin, Fp. 150°C, aus 18,4 g Histamindihydrochlorid und 24,4 ml Hexahydrobenzaldehyd erhalten wurden. Eine Lösung von 2,05 g 4-Cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 1,1 g Methylisothiocyant in 30 ml Acetonitril wurden 5 Stunden lang am Rückfluss gehalten. Die Lösung wurde abgekühlt und filtriert. Es wurden 2,5 g der im Titel genannten Verbindungen erhalten, Fp. 232°C.

Beispiel 37

4-Cyclohexyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1367)

Es wurde wie in Beispiel 36 verfahren, wobei 2,53 g der im Titel genannten Verbindung, Fp. 218°C, aus 2,05 g 4-Cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 1,52 g Isopropylisothiocyant erhalten wurden.

Beispiel 38

4-(2-Thienyl)-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1369)

Es wurde wie in Beispiel 14 verfahren, wobei 15 g 4-(2-Thienyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin, Fp. 170°C, aus 18,4 g Histamindihydrochlorid und 18,4 ml 2-Thiophenalddehyd erhalten wurden. Eine Lösung von 2,05 g 4-(2-Thienyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 1,52 g Isopropylisothiocyant in 30 ml Acetonitril wurde 5 Stunden lang am Rückfluss gehalten. Die Lösung wurde abgekühlt und filtriert. Es wurden 2,18 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Fp. 205°C.

Beispiel 39

4-(2-Thienyl)-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1383)

Es wurde wie in Beispiel 38 verfahren, wobei die im Titel genannte Verbindung in 66%iger Ausbeute erhalten wurde, Fp. 215°C.

Beispiel 40

4-(2-Furyl)-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1372)

Es wurde wie in Beispiel 14 verfahren, wobei 12 g 4-(2-Furyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (Öl) aus

18,4 g Histamindihydrochlorid und 16,6 ml Furfural erhalten wurden. Eine Lösung von 1,89 g 4-(3-Furyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 1,1 g Methylisothiocyanat in 20 ml Acetonitril wurde 5 Stunden lang am Rückfluss gehalten. Die Lösung wurde abgekühlt und filtriert. Es wurden 1,54 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Fp. 200°C.

Beispiel 41

4-(2-Furyl)-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1373).

Es wurde wie in Beispiel 40 verfahren, wobei 1,61 g der im Titel genannten Verbindung, Fp. 195°C, aus 1,89 g 4-(2-Furyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 1,52 g Isopropylisothiocyanat erhalten wurden.

Beispiel 42

4-Cyclohexyl-5-(N-methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1374).

Es wurde wie in Beispiel 28 verfahren, wobei 3,1 g der im Titel genannten Verbindung, Fp. 250°C, aus 4,1 g 4-Cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-(4,5-c)-pyridin erhalten wurden.

Beispiel 43

4-Cyclohexyl-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1375)

Es wurde wie in Beispiel 29 verfahren, wobei 3,45 g der im Titel genannten Verbindung nach Kristallisieren aus Äthanol Fp. 254°C, aus 4,1 g 4-Cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin erhalten wurden.

Beispiel 44

4-(2-Thienyl)-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1376)

Es wurde wie in Beispiel 26 verfahren, wobei jedoch Isopropylisocyanat verwendet wurde. Dabei wurden 2,3 g der im Titel genannten Verbindung nach Kristallisieren aus Äthanol, Fp. 223°C (Zers.), aus 3,5 g 4-(2-Thienyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin erhalten.

Beispiel 45

4-Isopropyl-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1377)

Es wurde wie in Beispiel 26 verfahren, wobei jedoch Isopropylisocyanat verwendet wurde. Dabei wurden 2,8 g der im Titel genannten Verbindung nach Kristallisieren aus Acetonitril, Fp. 202°C, aus 2,48 g 4-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin erhalten.

Beispiel 46

4-(2-Thienyl)-5-(N-methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1378)

Es wurde wie in Beispiel 26 verfahren, wobei 1,14 g der im Titel genannten Verbindung nach Kristallisieren aus Acetonitril, Fp. 230°C, aus 3,5 g 4-(2-Thienyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin erhalten wurden.

Beispiel 47

4-(2-Furyl)-5-(N-methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1379)

Es wurde wie in Beispiel 26 verfahren, wobei 1,55 g der im Titel genannten Verbindung nach Kristallisieren aus Acetonitril, Fp. 205°C, aus 1,89 g 4-(2-Furyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin erhalten wurden.

Beispiel 48

4-(2-Furyl)-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1382)

Es wurde wie in Beispiel 26 verfahren, wobei jedoch Isopro-

pylisocyanat verwendet wurde. Dabei wurden nach Kristallisieren aus Acetonitril 2,23 g der im Titel genannten Verbindung, Fp. 237°C (Zers.), aus 2,84 g 4-(2-Furyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin erhalten.

Beispiel 49

3-Methyl-4-äthyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1391)

Es wurde wie in Beispiel 17 verfahren, wobei die im Titel genannte Verbindung nach Kristallisieren aus Äthanol in 50%iger Ausbeute erhalten wurde, Fp. 196°C.

Beispiel 50

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

Es wurde wie in Beispiel 20 verfahren, wobei das Monohydrochlorid der im Titel genannten Verbindung bei Umkristallisieren aus Äthanol in 80%iger Ausbeute erhalten wurde, Fp. 288°C (Zers.).

Beispiel 51

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

Es wurde wie in Beispiel 20 verfahren, wobei das Monohydrochlorid der im Titel genannten Verbindung nach Kristallisieren aus Äthanol in 60%iger Ausbeute erhalten wurde, Fp. 305°C (Zers.).

Die kennzeichnenden Substituenten der gemäss obigen Beispielen erzeugten Verbindungen der Formel I werden in folgender Tabelle III zusammengestellt:

Tabelle III

Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X
35 1	H	H	CH ₃		S
2	H	H	C ₂ H ₅		S
3	H	H	C ₃ H ₇		S
4	H	H	i-C ₃ H ₇		S
40 5	H	H	n-C ₄ H ₉		S
6	H	H	Cyclohexyl		S
7	H	C ₂ H ₅	CH ₃		S
8	H	H	Allyl		S
9	H	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇		S
45 10	H	C ₂ H ₅	Allyl		S
11	H	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉		S
12	H	Phenyl	CH ₃		S
13	H	Phenyl	i-C ₃ H ₇		S
14	H	i-C ₃ H ₇	CH ₃		S
50 15	H	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇		S
16	CH ₃	H	CH ₃		S
17	CH ₃	H	i-C ₃ H ₇		S
18	H	H	Phenyl		S
19	H	H	CH ₃	CN	NR ₄
55 20	H	H	H	H	NR ₄
21	H	C ₂ H ₅	H	H	NR ₄
22	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	NR ₄
23	H	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	NR ₄
24	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	NR ₄
60 25	H	H	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	NR ₄
26	H	Phenyl	CH ₃		O
27	H	Phenyl	i-C ₃ H ₇		O
28	H	C ₂ H ₅	CH ₃		O
29	H	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇		O
65 30	H	H	CH ₃		O
31	H	H	i-C ₃ H ₇		O
32	H	H	Cyclopropyl		O
33	H	H	Cyclopentyl		O

Tabelle III (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X
34	H	H	Cyclopentyl		S
35	H	H	Cyclopropyl		S
36	H	Cyclohexyl	CH ₃		S
37	H	Cyclohexyl	i-C ₃ H ₇		S
38	H	Thienyl	i-C ₃ H ₇		S
39	H	Thienyl	CH ₃		S
40	H	Furyl	CH ₃		S
41	H	Furyl	i-C ₃ H ₇		S
42	H	Cyclohexyl	CH ₃		O
43	H	Cyclohexyl	i-C ₃ H ₇		O
44	H	Thienyl	i-C ₃ H ₇		O
45	H	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇		O
46	H	Thienyl	CH ₃		O
47	H	Furyl	CH ₃		O
48	H	Furyl	i-C ₃ H ₇		O
49	CH ₃	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇		S
50	H	Phenyl	H	H	NR ₄
51	H	Cyclohexyl	H	H	NR ₄