(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 37 077 T2** 2008.05.29

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 491 543 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 37 077.9**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 023 091.4**
(96) Europäischer Anmeldetag: **23.04.1999**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **29.12.2004**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **05.09.2007**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.05.2008**

(51) Int Cl.[8]: ***C07D 471/04*** (2006.01)
C07D 235/00 (2006.01)
C07D 221/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
9801526 **29.04.1998** **SE**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:
derzeit kein Vertreter bestellt

(72) Erfinder:
Amin, Kosrat, Mölndal 43183, SE; Dahlström, Mikael, Mölndal 43183, SE; Nordberg, Peter, Mölndal 43183, SE; Starke, Ingemar, Mölndal 43183, SE

(54) Bezeichnung: **Zwischenprodukte für die Herstellung von Imidazo-Pyridin-Derivate**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, bei denen es sich um Zwischenprodukte für die Herstellung von Verbindungen der Formel (I) handelt.

STAND DER TECHNIK

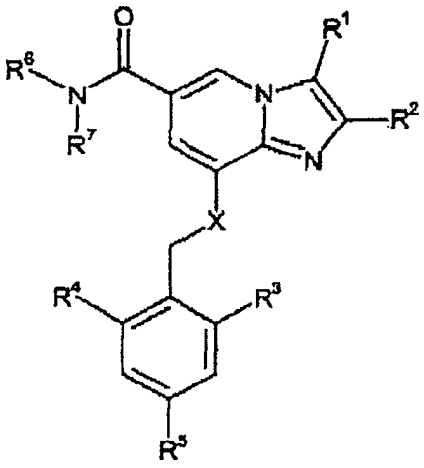
[0002] Substituierte Imidazo[1,2-a]pyridine, die zur Verwendung bei der Behandlung von peptischen Ulcera geeignet sind, sind aus dem Stand der Technik bekannt, z.B. aus EP-B-0033094 und US 4,450,164 (Schering Corporation), aus EP-B-0204285 und US 4,725,601 (Fujisawa Pharmaceutical Co.) und aus Veröffentlichungen von J.J. Kaminski et al. im Journal of Medical Chemistry (Band 28, 876-892, 1985; Band 30, 2031-2046, 1987; Band 30, 2047-2051, 1987; Band 32, 1686-1700, 1989; und Band 34, 533-541, 1991).

[0003] Bezüglich einer Übersicht über die Pharmakologie der Magensäurepumpe (H^+/K^+-ATPase) siehe Sachs et al. (1995) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 35: 277-305.

DARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0004] Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Verbindungen der Formel I, bei denen es sich um Imidazopyridinderivate handelt, in denen die Phenylgruppierung substituiert ist und die Imidazopyridingruppierung in 6-Stellung durch eine Carbonsäureamidgruppe substituiert ist, als Hemmer der gastrointestinalen H^+/K^+-ATPase und daher als Magensäuresekretionshemmer besonders wirksam sind. Die Carbonsäureamidgruppe in 6-Stellung ist gegebenenfalls so gewählt, daß sich Verbindungen der Formel I mit einem Molekulargewicht ≤ 600 ergeben.

[0005] Bei den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) handelt es sich um:



I

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei
R^1 für
(a) H,
(b) CH_3 oder
(c) CH_2OH steht;

R^2 für
(a) CH_3 oder
(b) CH_2CH_3 steht;

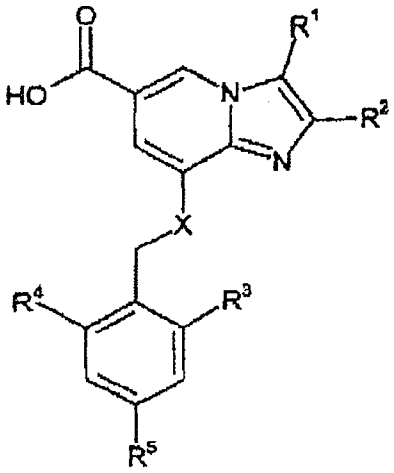
R^3 für
(a) H,
(b) C_1-C_6-Alkyl,
(c) hydroxyliertes C_1-C_6-Alkyl oder
(d) Halogen steht;

R^4 für
(a) H,
(b) C_1-C_6-Alkyl,
(c) hydroxyliertes C_1-C_6-Alkyl oder
(d) Halogen steht;

R^5 für
(a) H oder
(b) Halogen steht;

R^6 und R^7 für unabhängig ausgewählte Substituenten mit C-, H-, N-, O-, S-, Se-, P oder Halogenatomen stehen, die Verbindungen der Formel I ein Molekulargewicht ≤ 600 verleihen, mit der Maßgabe, daß mindestens eine der Gruppen R^6 und R^7 nicht für H, C_1-C_6-Alkyl, hydroxyliertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-alkoxysubstituiertes C_1-C_6-Alkyl stehen darf; und
X für
(a) NH oder
(b) O steht.

[0006] Anspruch 1 betrifft Verbindungen der Formel XVIII



XVIII

worin
R^1 für
(a) H,
(b) CH_3 oder
(c) CH_2OH steht;

R^2 für
(a) CH_3 oder
(b) CH_2CH_3 steht;

R^3 für
(a) H,
(b) C_1-C_6-Alkyl,
(c) hydroxyliertes C_1-C_6-Alkyl oder
(d) Halogen steht;

R^4 für
(a) H,
(b) C_1-C_6-Alkyl,
(c) hydroxyliertes C_1-C_6-Alkyl oder
(d) Halogen steht;

R^5 für
(a) H oder
(b) Halogen steht und

X für
(a) NH oder
(b) O steht.

[0007] Anspruch 2 betrifft Verbindungen der Formel XVIII, worin
R^1 für CH_3 oder CH_2OH steht;
R^2 für CH_3 oder CH_2CH_3 steht;
R^3 für CH_3 oder CH_2CH_3 steht;
R^4 für CH_3 oder CH_2CH_3 steht und
R^5 für H, Br, Cl oder F steht.

[0008] Anspruch 3 betrifft Verbindungen der Formel XVIII, worin
R^1 für CH_3 oder CH_2OH steht;
R^2 für CH_3 steht;
R^3 für H, CH_3, CH_2CH_3 oder Isopropyl steht;
R^4 für H, CH_3, CH_2CH_3 oder Isopropyl steht und
R^5 für H oder F steht.

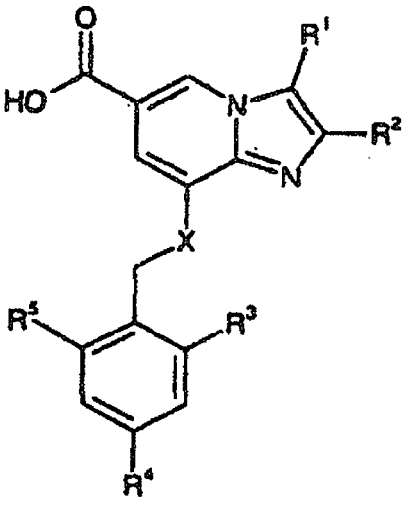
[0009] Anspruch 4 betrifft die folgenden Verbindungen:
8-(2-Ethylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure;
8-(2,6-Diethylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure;
8-(2,6-Dimethyl-4-fluorbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure;
8-(2-Isopropyl-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure;
8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure oder
8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-3-hydroxymethyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure.

[0010] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bezeichnet der Begriff „C_1-C_6-Alkyl" eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele für das C_1-C_6-Alkyl sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, t-Butyl und geradkettiges und verzweigtes Pentyl und Hexyl.

[0011] Unter den Begriff „Halogen" fallen Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0012] Die Substituenten R^6 und R^7 sind als unabhängig ausgewählte Substituenten mit C-, H-, N-, O-, S-, Se-, P- oder Halogenatomen definiert, die Verbindungen der Formel I ein Molekulargewicht ≤ 600 verleihen; diese Definition wird vom Fachmann leicht verstanden.

[0013] Die Erfindung neue Zwischenverbindungen, die zur Verwendung bei der Synthese von Verbindungen der Formel I geeignet sind: eine Verbindung der Formel XVIII



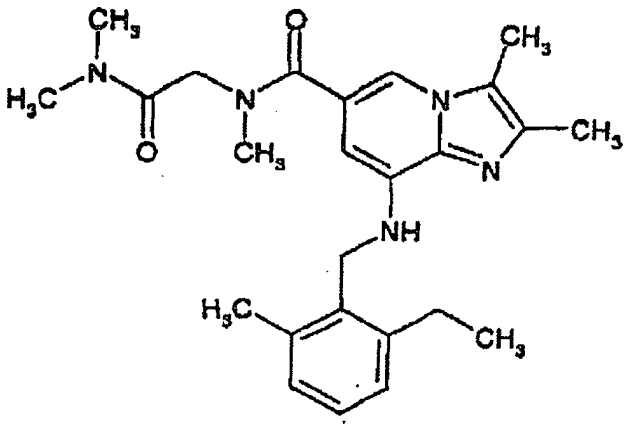
XVIII

worin R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und X die unter Formel I angegebene Bedeutung besitzen.

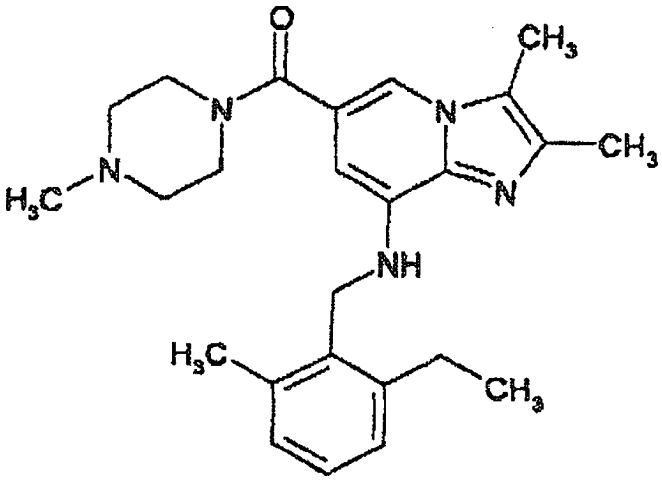
BEISPIELE

[0014] Nur die Beispiele 2.1-2.6 liegen im Schutzbereich der Ansprüche.

1. HERSTELLUNG VON VERBINDUNGEN DER FORMEL I



Synthese von (8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridinyl)(4-methylpiperazino)-methanon



[0015] 2,3-Dimethyl-8-(2-ethyl-6-methylbenzylamino)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsdure (0,5 g, 1,48 mmol) und o-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU) (0,48 g, 1,5 mmol) wurden zu Methylenchlorid (20 ml) gegeben, wonach die Mischung 5 min gerührt wurde. Nach Zugabe von N-Methylpiperazin (0,16 g, 1,6 mmol) wurde die Reaktionsmischung über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Methylenchlorid:Methanol (9:1) als Elutionsmittel gereinigt, was 0,46 g (74%) der Titelverbindung ergab.
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,22 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,47 (bs, 4H), 2,71 (q, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,65 (bs, 4H), 4,36 (d, 2H), 4,94 (t, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,04-7,18 (m, 3H), 7,42 (s, 1H)

2. HERSTELLUNG VON ZWISCHENPRODUKTEN

Beispiel 2.1

Synthese von 8-(2-Ethylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure

[0016] 8-(2-Ethylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäureamid (1,0 g, 0,0031 mol) und Natriumhydroxid (1,2 g, 0,031 mol) wurden in Ethanol (95%ig) (30 ml) gelöst und über Nacht am Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit Wasser versetzt. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von konz. HCl (2,6 ml) auf 7 eingestellt, und der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, was 1,0 g (99%) der Titelverbindung ergab.
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,2 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,7 (q, 2H), 4,45 (d, 2H), 6,3 (s, 1H), 6,45 (t, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 7,95 (s, 1H)

Beispiel 2.2

Synthese von 8-(2,6-Diethylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure

[0017] 8-(2,6-Diethylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäureamid (1,5 g, 0,0043 mol) und Natriumhydroxid (1,7 g, 0,043 mol) wurden in Ethanol (95%ig) (30 ml) gelöst.

[0018] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1.4 hergestellt (Ausbeute: 1,5 g, 99%).
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,14 (t, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,67 (q, 4H), 4,37 (d, 2H), 4,89 (t, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 8,09 (s, 1H).

Beispiel 2.3

Synthese von 8-(2,6-Dimethyl-4-fluorbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure

[0019] 8-(2,6-Dimethyl-4-fluorbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäureamidmesylat (1,47 g, 0,0034 mol) und Natriumhydroxid (1,7 g, 0,034 mol) wurden in Ethanol (95%ig) (30 ml) gelöst.

[0020] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 2.1 hergestellt (Ausbeute: 1,1 g, 95%).
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,23 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 4,31 (d, 2H), 5,04 (bs, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 8,02 (s, 1H).

Beispiel 2.4

Synthese von 8-(2-Isopropyl-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure

[0021] 8-(2-Isopropyl-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäureamidmesylat (1,2 g, 0,0027 mol) und Natriumhydroxid (1,1 g, 0,027 mol) wurden in Ethanol (95%ig) (25 ml) gelöst.

[0022] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 2.1 hergestellt (Ausbeute: 1,1 g, 95%).
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,69 (d, 6H), 2,74 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 4,90 (d, 2H), 5,48 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 8,60 (s, 1H).

Beispiel 2.5

Synthese von 8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure

[0023] 8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäureamidmesylat (11,0 g, 0,025 mol) und Natriumhydroxid (7,0 g, 0,17 mol) wurden in Ethanol (95%ig) (120 ml) gelöst und 20 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand zu Wasser (150 ml) gegeben. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von konz. HCl und Essigsäure auf 5 eingestellt, und der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser und Aceton gewaschen und getrocknet, was 7,6 g (88%) der Titelverbindung ergab.
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1,15 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,69 (q, 2H), 4,38 (d, 2H), 5,2 (bs, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,07-7,2 (m, 3H), 8,12 (s, 1H)

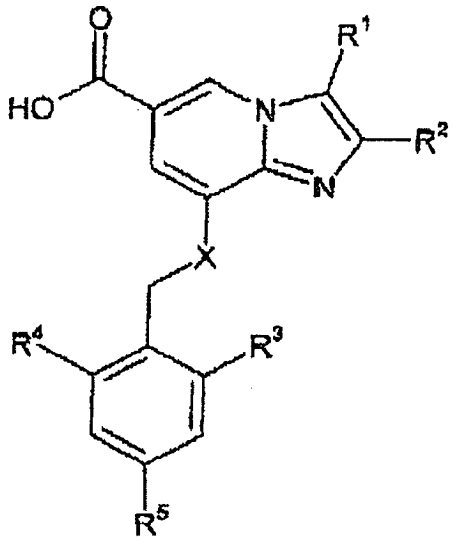
Beispiel 2.6

Synthese von 8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-3-hydroxymethyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure

[0024] 8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-3-hydroxymethyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäureamid (0,02 g, 0,057 mmol) und Natriumhydroxid (0,02 g, 0,29 mmol) wurden in Ethanol (95%ig) (1 ml) gelöst und 20 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand zu Wasser (1 ml) gegeben. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von Essigsäure auf 5 eingestellt, und der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, was 0,012 g (60%) der Titelverbindung ergab.
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,14 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,67 (q, 2H), 4,33 (d, 2H), 4,55 (bs, 1H), 4,67 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,06-7,24 (m, 3H), 8,15 (s, 1H).

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel XVIII



XVIII

worin
R^1 für
(a) H,
(b) CH_3 oder
(c) CH_2OH steht;
R^2 für
(a) CH_3 oder
(b) CH_2CH_3 steht;
R^3 für
(a) H,
(b) C_1-C_6-Alkyl,
(c) hydroxyliertes C_1-C_6-Alkyl oder
(d) Halogen steht;
R^4 für
(a) H,
(b) C_1-C_6-Alkyl,
(c) hydroxyliertes C_1-C_6-Alkyl oder
(d) Halogen steht;
R^5 für
(a) H oder
(b) Halogen steht und
X für
(a) NH oder
(b) O steht.

2. Verbindung nach Anspruch 1, in der
R^1 für CH_3 oder CH_2OH steht;
R^2 für CH_3 oder CH_2CH_3 steht;
R^3 für CH_3 oder CH_2CH_3 steht;
R^4 für CH_3 oder CH_2CH_3 steht und
R^5 für H, Br, Cl oder F steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1, in der
R^1 für CH_3 oder CH_2OH steht;
R^2 für CH_3 steht;
R^3 für H, CH_3 oder CH_2CH_3 oder Isopropyl steht;
R^4 für H, CH_3 oder CH_2CH_3 oder Isopropyl steht und
R^5 für H oder F steht.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der es sich um
8-(2-Ethylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure;
8-(2,6-Diethylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure;
8-(2,6-Dimethyl-4-fluorbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure;
8-(2-Isopropyl-6-methylbeuzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyriain-6-carbonsäure;
8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure oder
8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-3-hydroxymethyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure
handelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen