

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-504761

(P2005-504761A)

(43) 公表日 平成17年2月17日(2005.2.17)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 491/147

A61K 31/437

A61P 1/04

A61P 43/00

F I

C07D 491/147

A61K 31/437

A61P 1/04

A61P 43/00 1 1 1

テーマコード (参考)

4C050

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 58 頁)

(21) 出願番号 特願2003-519072 (P2003-519072)
 (86) (22) 出願日 平成14年7月31日 (2002.7.31)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年2月10日 (2004.2.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/008505
 (87) 国際公開番号 W02003/014123
 (87) 国際公開日 平成15年2月20日 (2003.2.20)
 (31) 優先権主張番号 01119321.6
 (32) 優先日 平成13年8月10日 (2001.8.10)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (81) 指定国 EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), AE, AL, AU, BA, BR, CA, CN, CO, CU, DZ, EC, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, SG, SI, TN, UA, US, VN, YU, ZA, ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

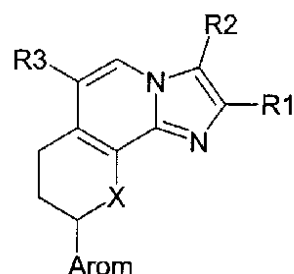
(71) 出願人 390019574
 アルタナ ファルマ アクチエンゲゼルシャフト
 ALTANA Pharma AG
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ビイクーグルデン-シュトラッセ 2
 (74) 代理人 100061815
 弁理士 矢野 敏雄
 (74) 代理人 100094798
 弁理士 山崎 利臣
 (74) 代理人 100099483
 弁理士 久野 琢也
 (74) 代理人 100114890
 弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 三環式イミダゾピリジン

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の化合物に関し、式中の置換基および記号は明細書に記載の意味を有する。この化合物は胃酸分泌を阻害する。



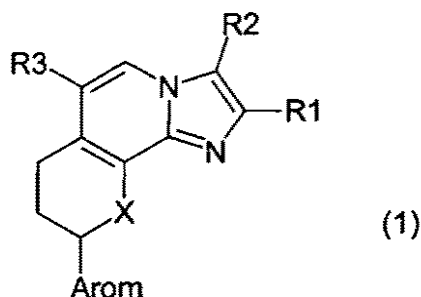
(1)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 :

【化 1】



10

[式中、

R 1 は、水素、1～4 C - アルキル、3～7 C - シクロアルキル、3～7 C - シクロアルキル - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ、1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシカルボニル、2～4 C - アルケニル、2～4 C - アルキニル、フルオロ - 1～4 C - アルキルまたはヒドロキシ - 1～4 C - アルキルであり、

R 2 は、水素、1～4 C - アルキル、3～7 C - シクロアルキル、3～7 C - シクロアルキル - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシカルボニル、ヒドロキシ - 1～4 C - アルキル、ハロゲン、2～4 C - アルケニル、2～4 C - アルキニル、フルオロ - 1～4 C - アルキルまたはシアノメチルであり、

20

R 3 は、ヒドロキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシカルボニル、フルオロ - 1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキルまたは基 C O - N R 3 1 R 3 2 であり、

ここで、

R 3 1 は、水素、1～7 C - アルキル、ヒドロキシ - 1～4 C - アルキルまたは1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキルであり、且つ

30

R 3 2 は、水素、1～7 C - アルキル、ヒドロキシ - 1～4 C - アルキルまたは1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキルであるか、または

R 3 1 および R 3 2 は、一緒に、それらが結合している窒素原子を含み、ピロリジノ、ピペリジノまたはモルホリノ基を形成し、

A r o m は、R 4 - 、R 5 - 、R 6 - および R 7 - で置換され、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、フラニル (フリル)、ベンゾフラニル (ベンゾフリル)、チオフェニル (チエニル)、ベンゾチオフェニル (ベンゾチエニル)、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニルおよびイソキノリニルから成る群より選択される、単環式または二環式芳香族基であり、

40

ここで、

R 4 は、水素、1～4 C - アルキル、ヒドロキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ、2～4 C - アルケニルオキシ、1～4 C - アルキルカルボニル、カルボキシル、1～4 C - アルコキシカルボニル、カルボキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシカルボニル - 1～4 C - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アリール、アリール - 1～4 C - アルキル、アリールオキシ、アリール - 1～4 C - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - 1～4 C - アルキルアミノ、ジ - 1～4 C - アルキルアミノ、1～4 C - アルキルカルボニルアミノ、1～4 C - アルコキシカルボニルアミノ、1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルコキシカルボニルアミノまたはスルホニルであり、

50

R 5 は、水素、1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ、1～4 C - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはヒドロキシルであり、

R 6 は、水素、1～4 C - アルキルまたはハロゲンであり、

R 7 は、水素、1～4 C - アルキルまたはハロゲンであり、

ここで、

アリールは、フェニルまたは1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ、カルボキシル、1～4 C - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシルおよびシアノから成る群より選択される1、2または3つの同種または異種置換基を有する置換フェニルであり、

X は、O (酸素) または NH である] の化合物およびその塩。

10

【請求項 2】

R 1 は、水素、1～4 C - アルキル、3～7 - シクロアルキル、1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキル、2～4 C - アルキニルまたはフルオロ - 1～4 C - アルキルであり、

R 2 は、水素、1～4 C - アルキル、ハロゲン、2～4 C - アルケニル、2～4 C - アルキニルまたはフルオロ - 1～4 C - アルキルであり、

R 3 は、ヒドロキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシカルボニルまたは基 - CO - NR₃₁R₃₂ であり、

ここで、

20

R 31 は、水素、1～7 C - アルキル、ヒドロキシ - 1～4 C - アルキルまたは1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキルであり、且つ

R 32 は、水素、1～7 C - アルキル、ヒドロキシ - 1～4 C - アルキルまたは1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキルであるか、または

R 31 と R 32 は、一緒に、それらが結合している水素原子を含み、ピロリジノ、ピペリジノまたはモルホリノ基を形成し、

Ar om は、R 4 - 、R 5 - 、R 6 - および R 7 - 置換され、フェニル、フラニル (フリル) およびチオフエニル (チエニル) から成る群より選択される単環式または二環式芳香族基であり、

ここで、

30

R 4 は、水素、1～4 C - アルキル、ヒドロキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ、1～4 C - アルキルカルボニル、カルボキシル、1～4 C - アルコキシカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、1～4 C - アルキルカルボニルアミノ、1～4 C - アルコキシカルボニルアミノ、1～4 C - アルコキシ - 1～4 C アルコキシカルボニルアミノまたはスルホニルであり、

R 5 は、水素、1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ、1～4 C - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはヒドロキシルであり、

R 6 は、水素または1～4 C - アルキルであり、

R 7 は、水素であり、

X は、O (酸素) または NH である、請求項 1 に記載の式 1 の化合物およびその塩。

40

【請求項 3】

R 1 は、1～4 C - アルキルであり、

R 2 は、1～4 C - アルキル、ハロゲンまたはフルオロ - 1～4 C - アルキルであり、

R 3 は、ヒドロキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシカルボニルまたは基 - CO - NR₃₁R₃₂ であり、

ここで、

R 31 は、水素、1～4 C - アルキル、ヒドロキシ - 1～4 C - アルキルまたは1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキルであり、且つ

R 32 は、1～4 C - アルキル、ヒドロキシ - 1～4 C - アルキルまたは1～4 C - アル

50

コキシ - 1 ~ 4 C - アルキルであるか、または

R 3 1 と R 3 2 は、一緒に、それらが結合している窒素原子を含み、ピロリジノ、ピペリジノまたはモルホリノ基を形成し、

A r o m は、R 4 - 、R 5 - 、R 6 - および R 7 - 置換されたフェニルであり、
ここで、

R 4 は、水素または 1 ~ 4 C - アルキルであり、

R 5 は、水素または 1 ~ 4 C - アルキルであり、

R 6 は、水素または 1 ~ 4 C - アルキルであり、

R 7 は、水素であり、

X は、O (酸素) または NH である、請求項 1 に記載の式 1 の化合物およびその塩。

10

【請求項 4】

R 1 は、メチルであり、

R 2 は、メチル、塩素またはジフルオロメチルであり、

R 3 は、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、1 ~ 4 C - アルコキシカルボニルまたは基 - CO - NR 3 1 R 3 2 であり、

ここで、

R 3 1 は、メチルまたはエチルであり、且つ

R 3 2 は、メチルまたはエチルであるか、または

R 3 1 と R 3 2 は、一緒に、それらが結合している窒素原子を含み、モルホリノ基を形成し、

20

A r o m は、フェニル、2 - メチルフェニル、2 - イソプロピルフェニル、2 , 6 - ジメチルフェニル、2 , 6 - ジイソプロピルフェニル、2 , 4 , 6 - トリメチルフェニルまたは 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルであり、

X は、O (酸素) または NH である、請求項 1 に記載の式 1 の化合物およびその塩。

【請求項 5】

R 1 は、1 ~ 4 C - アルキルであり、

R 2 は、1 ~ 4 C - アルキルであり、

R 3 は、1 ~ 4 C - アルコキシカルボニルまたは基 - CO - NR 3 1 R 3 2 であり、
ここで、

R 3 1 は、1 ~ 4 C - アルキルであり、

30

R 3 2 は、1 ~ 4 C - アルキルであり、

A r o m は、フェニルであり、

X は、O (酸素) である、請求項 1 に記載の式 1 の化合物およびその塩。

【請求項 6】

R 1 は、1 ~ 4 C - アルキルであり、

R 2 は、1 ~ 4 C - アルキルであり、

R 3 は、1 ~ 4 C - アルコキシカルボニルまたは基 - CO - NR 3 1 R 3 2 であり、
ここで、

R 3 1 は、1 ~ 4 C - アルキルであり、

R 3 2 は、1 ~ 4 C - アルキルであり、

40

A r o m は、フェニルまたは 2 - メチル - 6 - エチルフェニルであり、

X は、O (酸素) である、請求項 1 に記載の式 1 の化合物およびその塩。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の化合物および / またはその薬理学的に使用可能な塩と一緒に、常用の製薬学的助剤および / または添加剤を含有することを特徴とする、医薬品。

【請求項 8】

胃腸疾患の予防および治療のための、請求項 1 に記載の化合物およびその薬理学的に使用可能な塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

本発明は、医薬品を製造するための活性化合物として、製薬産業で利用される、新規化合物に関する。

【 0 0 0 2 】

従来技術

US 4 4 6 8 4 0 0 には、イミダゾピリジン骨格に異なる環系が結合した、三環式イミダゾ[1, 2 - a]ピリジンが記載され、この化合物はペプチド潰瘍性障害の治療に適していると述べられている。国際特許明細書 WO 9 5 / 2 7 7 1 4、WO 9 8 / 4 2 7 0 7、WO 9 8 / 5 4 1 8 8、WO 0 0 / 1 7 2 0 0、WO 0 0 / 2 6 2 1 7 および WO 0 0 / 6 3 2 1 1 には、非常に特殊な置換形式を示す三環式イミダゾピリジン誘導体が記載され、この化合物も胃腸障害の治療に適していると述べられている。K a m i n s k i 等 (J. Med. Chem. 1991, 34, 533 ~ 541 および 1997, 40, 427 ~ 436) は、イミダゾ[1, 2 - a]ピリジンの合成ならびに潰瘍治療薬としての使用について記載している。

10

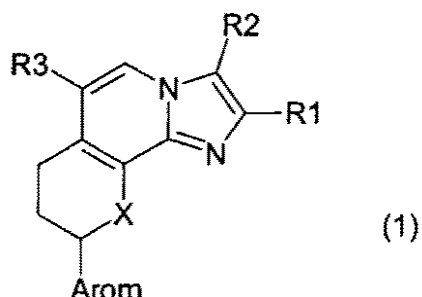
【 0 0 0 3 】

本発明の詳細な説明

本発明は、式 1 :

【 0 0 0 4 】

【 化 1 】



20

[式中、

R 1 は、水素、1 ~ 4 C - アルキル、3 ~ 7 C - シクロアルキル、3 ~ 7 C - シクロアルキル - 1 ~ 4 C - アルキル、1 ~ 4 C - アルコキシ、1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルキル、1 ~ 4 C - アルコキシカルボニル、2 ~ 4 C - アルケニル、2 ~ 4 C - アルキニル、フルオロ - 1 ~ 4 C - アルキルまたはヒドロキシ - 1 ~ 4 C - アルキルであり、

30

R 2 は、水素、1 ~ 4 C - アルキル、3 ~ 7 C - シクロアルキル、3 ~ 7 C - シクロアルキル - 1 ~ 4 C - アルキル、1 ~ 4 C - アルコキシカルボニル、ヒドロキシ - 1 ~ 4 C - アルキル、ハロゲン、2 ~ 4 C - アルケニル、2 ~ 4 C - アルキニル、フルオロ - 1 ~ 4 C - アルキルまたはシアノメチルであり、

R 3 は、ヒドロキシ - 1 ~ 4 C - アルキル、1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルキル、1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルキル、1 ~ 4 C - アルコキシカルボニル、フルオロ - 1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルキルまたは基 C O - N R 3 1 R 3 2 であり、

40

ここで、

R 3 1 は、水素、1 ~ 7 C - アルキル、ヒドロキシ - 1 ~ 4 C - アルキルまたは 1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルキルであり、且つ

R 3 2 は、水素、1 ~ 7 C - アルキル、ヒドロキシ - 1 ~ 4 C - アルキルまたは 1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルキルであるか、または

R 3 1 および R 3 2 は、一緒に、それらが結合している窒素原子を含み、ピロリジノ、ピペリジノまたはモルホリノ基を形成し、

A r o m は、R 4 -、R 5 -、R 6 - および R 7 - で置換され、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンズイ

50

ミダゾリル、フラニル（フリル）、ベンゾフラニル（ベンゾフリル）、チオフェニル（チエニル）、ベンゾチオフェニル（ベンゾチエニル）、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニルおよびイソキノリニルから成る群より選択される、単環式または二環式芳香族基であり、

ここで、

R 4 は、水素、1～4 C - アルキル、ヒドロキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ、2～4 C - アルケニルオキシ、1～4 C - アルキルカルボニル、カルボキシル、1～4 C - アルコキシカルボニル、カルボキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシカルボニル - 1～4 C - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アリール、アリール - 1～4 C - アルキル、アリールオキシ、アリール - 1～4 C - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - 1～4 C - アルキルアミノ、ジ - 1～4 C - アルキルアミノ、1～4 C - アルキルカルボニルアミノ、1～4 C - アルコキシカルボニルアミノ、1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルコキシカルボニルアミノまたはスルホニルであり、

R 5 は、水素、1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ、1～4 C - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはヒドロキシルであり、

R 6 は、水素、1～4 C - アルキルまたはハロゲンであり、

R 7 は、水素、1～4 C - アルキルまたはハロゲンであり、

ここで、

アリールは、フェニルまたは1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ、カルボキシル、1～4 C - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシルおよびシアノから成る群より選択される1、2または3つの同種または異種置換基を有する置換フェニルであり、

X は、O（酸素）またはNHである]の化合物およびその塩を提供する。

【0005】

1～4 C - アルキルは、炭素原子を1～4個有する直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。言及すべき例は、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、プロピル、イソプロピル、エチルおよびメチル基である。

【0006】

3～7 C - シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを意味し、中でも、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルが好ましい。

【0007】

3～7 - シクロアルキル - 1～4 C - アルキルは、前記3～7 C - シクロアルキル基の1つで置換されている前記1～4 C - アルキル基の1つを意味する。言及すべき例は、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキシルエチル基である。

【0008】

1～4 C - アルコキシは、酸素原子に加えて、炭素原子を1～4個有する直鎖または分枝鎖アルキル基を含む基を意味する。言及すべき例は、ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、プロポキシ、イソプロポキシであり、好ましいのは、エトキシおよびメトキシ基である。

【0009】

1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキルは、前記1～4 C - アルコキシ基の1つで置換されている前記1～4 C - アルキル基の1つを意味する。言及すべき例は、メトキシメチル、メトキシエチルおよびブトキシエチル基である。

【0010】

1～4 C - アルコキシカルボニル（-CO - 1～4 C - アルコキシ）は、前記1～4 C - アルコキシ基の1つが結合しているカルボニル基を意味する。言及すべき例は、メトキシカルボニル（CH₃O - C（O） - ）およびエトキシカルボニル（CH₃CH₂O - C（O） - ）基である。

10

20

30

40

50

【0011】

2～4 C - アルケニルは、炭素原子を2～4個有する直鎖または分枝鎖アルケニル基である。言及すべき例は、2 - ブテニル、3 - ブテニル、1 - プロペニルおよび2 - プロペニル（アリル）基である。

【0012】

2～4 C - アルキニルは、炭素原子を2～4個有する直鎖または分枝鎖アルキニル基を意味する。言及すべき例は、2 - ブチニル、3 - ブチニルであり、好ましくは2 - プロピニル（プロパルギル基）である。

【0013】

フルオロ - 1～4 C - アルキルは、1つ以上のフッ素原子で置換されている前記1～4 C - アルキル基の1つを意味する。言及すべき例は、トリフルオロメチル基である。 10

【0014】

ヒドロキシ - 1～4 C - アルキルは、ヒドロキシル基で置換されている前記1～4 C - アルキル基を意味する。言及すべき例は、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチルおよび3 - ヒドロキシプロピル基である。

【0015】

本発明の目的において、ハロゲンは、臭素、塩素およびフッ素である。

【0016】

1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルコキシは、更に1～4 C - アルコキシ基で置換されている前記1～4 C - アルコキシ基の1つを意味する。言及すべき例は、2 - (メトキシ)エトキシ ($\text{CH}_3 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$) 基および2 - (エトキシ)エトキシ ($\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$) 基である。 20

【0017】

1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキルは、前記1～4 C - アルコキシ基の1つで置換されている前記1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキル基の1つを意味する。言及すべき例は、2 - (メトキシ)エトキシメチル ($\text{CH}_3 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 -$) 基である。

【0018】

フルオロ - 1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキルは、フルオロ - 1～4 C - アルコキシ基で置換されている前記1～4 C - アルキル基の1つを意味する。ここで、フルオロ 1～4 C - アルコキシとは、フッ素で完全にまたは大部分を置換されている前記1～4 C - アルコキシ基の1つを意味する。フッ素で完全にまたは大部分が置換されている1～4 C - アルコキシの例は、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - プロポキシ、2 - トリフルオロメチル - 2 - プロポキシ、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロポキシ、ペルフルオロ - tert - ブトキシ、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4 - ヘプタフルオロ - 1 - ブトキシ、4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - ブトキシ、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロポキシ、ペルフルオロエトキシ、1, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、特に1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシであり、好ましくはジフルオロメトキシ基である。 30

【0019】

1～7 C - アルキルは、炭素原子を1～7個有する直鎖または分枝鎖アルキルを意味する。言及すべき例は、ヘプチル、イソヘプチル - (5 - メチルヘキシル)、ヘキシル、イソヘキシル - (4 - メチルペンチル)、ネオヘキシル - (3, 3 - ジメチルブチル)、ペンチル、イソペンチル - (3 - メチルブチル)、ネオペンチル - (2, 2 - ジメチルプロピル)、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、プロピル、イソプロピル、エチルおよびメチル基である。 40

【0020】

1～4 C - アルキルカルボニルは、カルボニル基に加えて、前記1～4 C - アルキル基の1つを含む基を意味する。言及すべき例は、アセチル基である。

【0021】

カルボキシ - 1 ~ 4 C - アルキルは、例えば、カルボキシメチル (- C H ₂ C O O H) またはカルボキシエチル (- C H ₂ C H ₂ C O O H) 基を意味する。

【 0 0 2 2 】

1 ~ 4 C - アルコキシカルボニル - 1 ~ 4 C - アルキルは、前記 1 ~ 4 C - アルコキシカルボニル基の 1 つで置換されている前記 1 ~ 4 C - アルキル基の 1 つを意味する。言及すべき例は、エトキシカルボニルメチル (C H ₃ C H ₂ O C (O) C H ₂ -) 基である。

【 0 0 2 3 】

ジ - 1 ~ 4 C - アルキルアミノは、2 つの同種または異種の前記 1 ~ 4 C - アルキル基で置換されているアミノ基を意味する。言及すべき例は、ジメチルアミノ、ジエチルアミノおよびジイソプロピルアミノ基である。

10

【 0 0 2 4 】

1 ~ 4 C - アルコキシカルボニルアミノは、前記 1 ~ 4 C - アルコキシカルボニル基の 1 つで置換されているアミノ基を意味する。言及すべき例は、エトキシカルボニルアミノおよびメトキシカルボニルアミノ基である。

【 0 0 2 5 】

1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルコキシカルボニルは、前記 1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルコキシ基の 1 つが結合しているカルボニル基を意味する。言及すべき例は、2 - (メトキシ) エトキシカルボニル (C H ₃ - O - C H ₂ C H ₂ - O - C O -) および 2 - (エトキシ) エトキシカルボニル (C H ₃ C H ₂ - O - C H ₂ C H ₂ - O - C O -) 基である。

20

【 0 0 2 6 】

1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルコキシカルボニルアミノは、前記 1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルコキシカルボニル基の 1 つで置換されているアミノ基を意味する。言及すべき例は、2 - (メトキシ) エトキシカルボニルアミノおよび 2 - (エトキシ) エトキシカルボニルアミノ基である。

【 0 0 2 7 】

2 ~ 4 C - アルケニルオキシは、酸素に加えて、2 ~ 4 C - アルケニル基を含む基を意味する。言及すべき例は、アリルオキシ基である。

【 0 0 2 8 】

アリール - 1 ~ 4 C - アルキルは、アリールで置換された 1 ~ 4 C - アルキル基を意味する。言及すべき例は、ベンジル基である。

30

【 0 0 2 9 】

アリール - 1 ~ 4 C - アルコキシ基は、アリールで置換された 1 ~ 4 C - アルコキシ基を意味する。言及すべき例は、ベンジロキシ基である。

【 0 0 3 0 】

モノ - 1 ~ 4 C - アルキルアミノまたはジ - 1 ~ 4 C - アルキルアミノ基は、窒素原子に加えて、前記 1 ~ 4 C - アルキル基を 1 つまたは 2 つ含む。ジ - 1 ~ 4 C - アルキルアミノが好ましく、特にジメチルアミノ、ジエチルアミノまたはジイソプロピルアミノが好ましい。

【 0 0 3 1 】

1 ~ 4 C - アルキルカルボニルアミノは、1 ~ 4 C - アルキルカルボニル基が結合しているアミノ基を意味する。言及すべき例は、プロピオニルアミノ (C ₃ H ₇ C (O) N H -) およびアセチルアミノ (アセタミド、C H ₃ C (O) N H -) 基である。

40

【 0 0 3 2 】

言及すべき基 A r o m は、例えば以下の置換基である：4 - アセトキシフェニル、4 - アセタミドフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、3 - ベンジロキシフェニル、4 - ベンジロキシフェニル、3 - ベンジロキシ - 4 - メトキシフェニル、4 - ベンジロキシ - 3 - メトキシフェニル、3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル、4 - ブトキシフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 4 -

50

フルオロフェニル、2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル、4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル、3 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジヒドロキシフェニル、2, 6 - ジメトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシ - 5 - ヒドロキシフェニル、2, 5 - ジメチルフェニル、3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル、3 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル、3 - ニトロフェニル、2, 3, 5 - トリクロロフェニル、2, 4, 6 - トリヒドロキシフェニル、2, 3, 4 - トリメトキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル、2 - メトキシ - 1 - ナフチル、4 - メトキシ - 1 - ナフチル、1 - メチル - 2 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - メチル - 2 - ピロリル、3, 4 - ジメチル - 2 - ピロリル、4 - (2 - メトキシカルボニルエチル) - 3 - メチル - 2 - ピロリル、5 - エトキシカルボニル - 2, 4 - ジメチル - 3 - ピロリル、3, 4 - ジブromo - 5 - メチル - 2 - ピロリル、2, 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 3 - ピロリル、5 - カルボキシ - 3 - エチル - 4 - メチル - 2 - ピロリル、3, 5 - ジメチル - 2 - ピロリル、2, 5 - ジメチル - 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - ピロリル、1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - ピロリル、1 - (2 - ニトロベンジル) - 2 - ピロリル、1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ピロリル、1 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - ピロリル、1 - (2 - ニトロベンジル) - 2 - ピロリル、1 - (4 - エトキシカルボニル) - 2, 5 - ジメチル - 3 - ピロリル、5 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 4 - ピラゾリル、5 - クロロ - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ピラゾリル、1 - (4 - クロロ - 20
ベンジル) - 5 - ピラゾリル、1, 3 - ジメチル - 5 - (4 - クロロフェノキシ) - 4 - ピラゾリル、1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 5 - 3 - (トリフルオロメチルフェノキシ) - 4 - ピラゾリル、4 - メトキシカルボニル - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ピラゾリル、5 - アリルオキシ - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ピラゾリル、5 - クロロ - 1 - フェニル - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ピラゾリル、3, 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 4 - イミダゾリル、4 - ブromo - 1 - メチル - 5 - イミダゾリル、2 - ブチルイミダゾリル、1 - フェニル - 1, 2, 3 - トリアゾリル - 4 - イル、3 - インドリル、4 - インドリル、7 - インドリル、5 - メトキシ - 3 - インドリル、5 - ベンジルオキシ - 3 - インドリル、1 - ベンジル - 3 - インドリル、2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - インドリル、7 - ベンジルオキシ - 3 - インドリル、6 - ベンジルオキシ - 30
シ - 3 - インドリル、2 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - インドリル、4, 5, 6, 7 - テトラフルオロ - 3 - インドリル、1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 3 - インドリル、1 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロフェノキシ) - 3 - インドリル、1 - メチル - 2 - ベンズイミダゾリル、5 - ニトロ - 2 - フリル、5 - ヒドロキシメチル - 2 - フリル、2 - フリル、3 - フリル、5 - (2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - フリル、4 - エトキシカルボニル - 5 - メチル - 2 - フリル、5 - (2 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - フリル、5 - (4 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) - 2 - フリル、4 - ブromo - 2 - フリル、5 - ジメチルアミノ - 2 - フリル、5 - ブromo - 2 - フリル、5 - スルホ - 2 - フリル、2 - ベンゾフリル、2 - チエニル、3 - チエニル、3 - メチル - 2 - チエニル、4 - ブromo - 2 - チエニル、5 - ブromo - 2 - チエニル、5 - ニトロ - 40
- 2 - チエニル、5 - メチル - 2 - チエニル、5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - チエニル、4 - メチル - 2 - チエニル、3 - フェノキシ - 2 - チエニル、5 - カルボキシ - 2 - チエニル、2, 5 - ジクロロ - 3 - チエニル、3 - メトキシ - 2 - チエニル、2 - ベンゾチエニル、3 - メチル - 2 - ベンゾチエニル、2 - ブromo - 5 - クロロ - 3 - ベンゾチエニル、2 - チアゾリル、2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - チアゾリル、2, 4 - ジクロロ - 5 - チアゾリル、2 - ジエチルアミノ - 5 - チアゾリル、3 - メチル - 4 - ニトロ - 5 - イソキサゾリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、6 - メチル - 2 - ピリジル、3 - ヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 4 - ピリジル、2, 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル、3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル、4, 6 - ジメチル - 2 - ピリジル、4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ピリジル、2 - クロロ - 5

10

20

30

40

50

- メトキシカルボニル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 3 - ピリジル、2 - クロロ - 3 - ピリジル、6 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 3 - ピリジル、2 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - ピリジル、2 , 4 - ジメトキシ - 5 - ピリミジン、2 - キノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル、2 - クロロ - 3 - キノリニル、2 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - キノリニル、8 - ヒドロキシ - 2 - キノリニルおよび 4 - イソキノリニル。

【 0 0 3 3 】

式 1 の化合物の好適な塩は (置換基に応じて変化するが) 、特に全ての酸付加塩である。特に、調剤で常用される無機酸および有機酸の薬理学的に使用可能な塩に言及すべきである。これらの好適な塩は、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、酢酸、クエン酸、D - グルコン酸、安息香酸、2 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラウリン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、酒石酸、エンボン酸、ステアリン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸または 3 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸等の酸を有する水溶性および水不溶性の酸付加塩であり、であり、酸が 1 塩基酸であるかまたは多塩基酸であるか、そして、どのような塩が所望されているかに応じて、塩の製造時に、酸を等モル比またはそれ以外のモル比で使用する。

10

【 0 0 3 4 】

最初に得られる薬理学的に使用不可能な塩、例えば工業規模で本発明の化合物を製造する際に生じる工程産物 (プロセスプロダクト) は、当業者に公知の方法により、薬理学的に使用可能な塩へ変換される。

【 0 0 3 5 】

本発明の化合物およびその塩が、例えばそれらが結晶系である場合、様々な量で溶剤を含有していることは、当業者の知るところである。従って本発明は、式 1 の化合物の全ての溶剤和物、特に全ての水和物、および式 1 の化合物の塩の全ての溶剤和物、特に全ての水和物を包括する。

20

【 0 0 3 6 】

式 1 の化合物は、骨格中に少なくとも 1 つのキラル中心を有する。従って本発明は、純粋なエナンチオマーを含む、任意の混合比の、全ての可能なエナンチオマーを提供し、これらは本発明の好ましい形態である。

【 0 0 3 7 】

特に言及すべき化合物は、以下の置換基を有する式 1 の化合物およびその塩である：

30

R 1 は、水素、1 ~ 4 C - アルキル、3 ~ 7 - シクロアルキル、1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルキル、2 ~ 4 C - アルキニルまたはフルオロ - 1 ~ 4 C - アルキルであり、

R 2 は、水素、1 ~ 4 C - アルキル、ハロゲン、2 ~ 4 C - アルケニル、2 ~ 4 C - アルキニルまたはフルオロ - 1 ~ 4 C - アルキルであり、

R 3 は、ヒドロキシ - 1 ~ 4 C - アルキル、1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルキル、1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルキル、1 ~ 4 C - アルコキシカルボニルまたは基 - CO - NR 3 1 R 3 2 であり、

ここで、

R 3 1 は、水素、1 ~ 7 C - アルキル、ヒドロキシ - 1 ~ 4 C - アルキルまたは 1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルキルであり、且つ

40

R 3 2 は、水素、1 ~ 7 C - アルキル、ヒドロキシ - 1 ~ 4 C - アルキルまたは 1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルキルであるか、または

R 3 1 と R 3 2 は、一緒に、それらが結合している水素原子を含み、ピロリジノ、ピペリジノまたはモルホリノ基を形成し、

Ar om は、R 4 - 、R 5 - 、R 6 - および R 7 - 置換され、フェニル、フラニル (フリル) およびチオフエニル (チエニル) から成る群より選択される単環式または二環式芳香族基であり、

ここで、

R 4 は、水素、1 ~ 4 C - アルキル、ヒドロキシ - 1 ~ 4 C - アルキル、1 ~ 4 C - アル

50

コキシ、1～4 C - アルキルカルボニル、カルボキシル、1～4 C - アルコキシカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、1～4 C - アルキルカルボニルアミノ、1～4 C - アルコキシカルボニルアミノ、1～4 C - アルコキシ - 1～4 C アルコキシカルボニルアミノまたはスルホニルであり、

R 5 は、水素、1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ、1～4 C - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはヒドロキシルであり、

R 6 は、水素または1～4 C - アルキルであり、

R 7 は、水素であり、

X は、O (酸素) またはNHである。

【0038】

強調すべき化合物は、以下の置換基を有する式1の化合物およびその塩である：

R 1 は、1～4 C - アルキルであり、

R 2 は、1～4 C - アルキル、ハロゲンまたはフルオロ - 1～4 C - アルキルであり、

R 3 は、ヒドロキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキル、1～4 C - アルコキシカルボニルまたは基 - CO - NR₃₁R₃₂であり、

ここで、

R₃₁ は、水素、1～4 C - アルキル、ヒドロキシ - 1～4 C - アルキルまたは1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキルであり、且つ

R₃₂ は、1～4 C - アルキル、ヒドロキシ - 1～4 C - アルキルまたは1～4 C - アルコキシ - 1～4 C - アルキルであるか、または

R₃₁ と R₃₂ は、一緒に、それらが結合している窒素原子を含み、ピロリジノ、ピペリジノまたはモルホリノ基を形成し、

Ar om は、R₄ - 、R₅ - 、R₆ - および R₇ - 置換されたフェニルであり、

ここで、

R₄ は、水素または1～4 C - アルキルであり、

R₅ は、水素または1～4 C - アルキルであり、

R₆ は、水素または1～4 C - アルキルであり、

R₇ は、水素であり、

X は、O (酸素) またはNHである。

【0039】

特に強調すべきは、以下の置換基を有する式1の化合物およびその塩である：

R 1 は、メチルであり、

R 2 は、メチル、塩素またはジフルオロメチルであり、

R 3 は、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、1～4 C - アルコキシカルボニルまたは基 - CO - NR₃₁R₃₂であり、

ここで、

R₃₁ は、メチルまたはエチルであり、且つ

R₃₂ は、メチルまたはエチルであるか、または

R₃₁ と R₃₂ は、一緒に、それらが結合している窒素原子を含み、モルホリノ基を形成し、

Ar om は、フェニル、2 - メチルフェニル、2 - イソプロピルフェニル、2, 6 - ジメチルフェニル、2, 6 - ジイソプロピルフェニル、2, 4, 6 - トリメチルフェニルまたは2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルであり、

X は、O (酸素) またはNHである。

【0040】

また、特に強調すべきであるのは、以下の置換基を有する式1の化合物およびその塩である：

R 1 は、1～4 C - アルキルであり、

R 2 は、1～4 C - アルキルであり、

10

20

30

40

50

R 3 は、1 ~ 4 C - アルコシカルボニルまたは基 - CO - NR 3 1 R 3 2 であり、
ここで、

R 3 1 は、1 ~ 4 C - アルキルであり、

R 3 2 は、1 ~ 4 C - アルキルであり、

A r o m は、フェニルであり、

X は、O (酸素) である。

【0041】

さらに、特に強調すべきであるのは、以下の置換基を有する式 1 の化合物およびその塩である：

R 1 は、1 ~ 4 C - アルキルであり、

R 2 は、1 ~ 4 C - アルキルであり、

R 3 は、1 ~ 4 C - アルコシカルボニルまたは基 - CO - NR 3 1 R 3 2 であり、
ここで、

R 3 1 は、1 ~ 4 C - アルキルであり、

R 3 2 は、1 ~ 4 C - アルキルであり、

A r o m は、フェニルまたは 2 - メチル - 6 - エチルフェニルであり、

X は、O (酸素) である。

【0042】

本発明の典型的な化合物は、例えば、

2, 3 - ジメチル - 9 - フェニル - 7 H - 8, 9 - ヒドロ - ピラノ [2, 3 - c] イミダ
ゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - (N, N - ジメチル) カルバミド、

2, 3 - ジメチル - 9 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェニル) - 7 H - 8, 9 - ジヒド
ロ - ピラノ [2, 3 - c] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - (N, N - ジメチル)
カルバミド、

2, 3 - ジメチル - 9 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェニル) - 7 H - 8, 9 - ジヒド
ロ - ピラノ [2, 3 - c] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - (N, N - ジエチル)
カルバミド、

2, 3 - ジメチル - 9 - フェニル - 7 H - 8, 9 - ジヒドロ - ピラノ [2, 3 - c] イミ
ダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - (N, N - ジエチル) カルバミド、

エチル 2, 3 - ジメチル - 9 - フェニル - 7 H - 8, 9 - ジヒドロ - ピラノ [2, 3 - c
] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート、

メチル 2, 3 - ジメチル - 9 - フェニル - 7 H - 8, 9 - ジヒドロ - ピラノ [2, 3 - c
] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート、

エチル 2, 3 - ジメチル - 9 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェニル) - 7 H - 8, 9 -
ジヒドロ - ピラノ [2, 3 - c] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレ
ートおよび

メチル 2, 3 - ジメチル - 9 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェニル) - 7 H - 8, 9 -
ジヒドロ - ピラノ [2, 3 - c] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレ
ート

およびこれらの化合物の塩である。

【0043】

本発明の化合物は、以下の実施例中で典型的な手段として記載される通りに製造でき、あ
るいは、類似の方法工程を利用して適当な出発物質から開始してもよく (例えば US 4 4
6 8 4 0 0 または WO 9 5 / 2 7 7 1 4 参照)、または以下のスキームにおいて極めて一
般的に例示して説明する通りに製造することもできる。

スキーム 1：

化合物 1 (X = O、R 1、R 2、R 3 および A r o m は任意の置換基) の製造。

【0044】

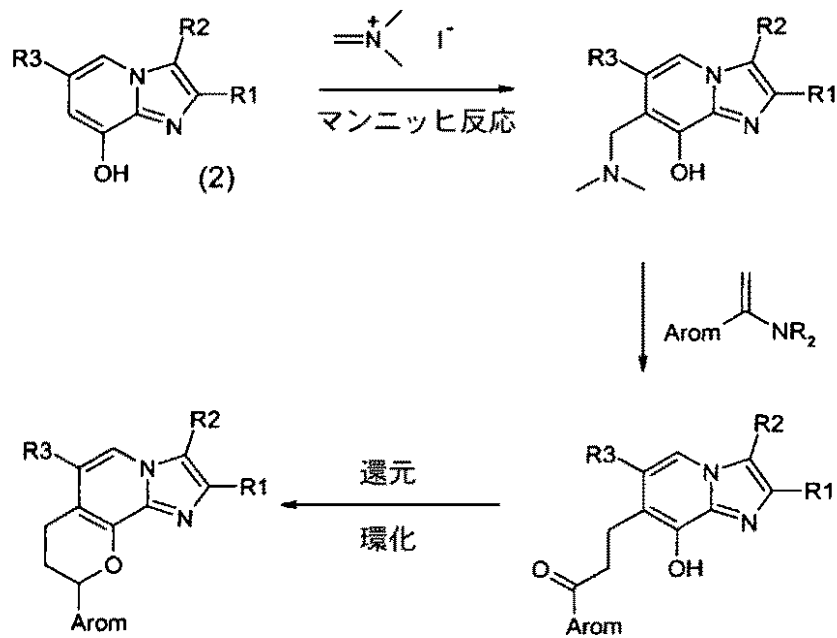
【化 2】

10

20

30

40



【 0 0 4 5 】

個々の方法工程は、当業者に自公知の方法で実施され、詳細はたとえばW O 9 5 / 2 7 20 7 1 4 に記載される。

【 0 0 4 6 】

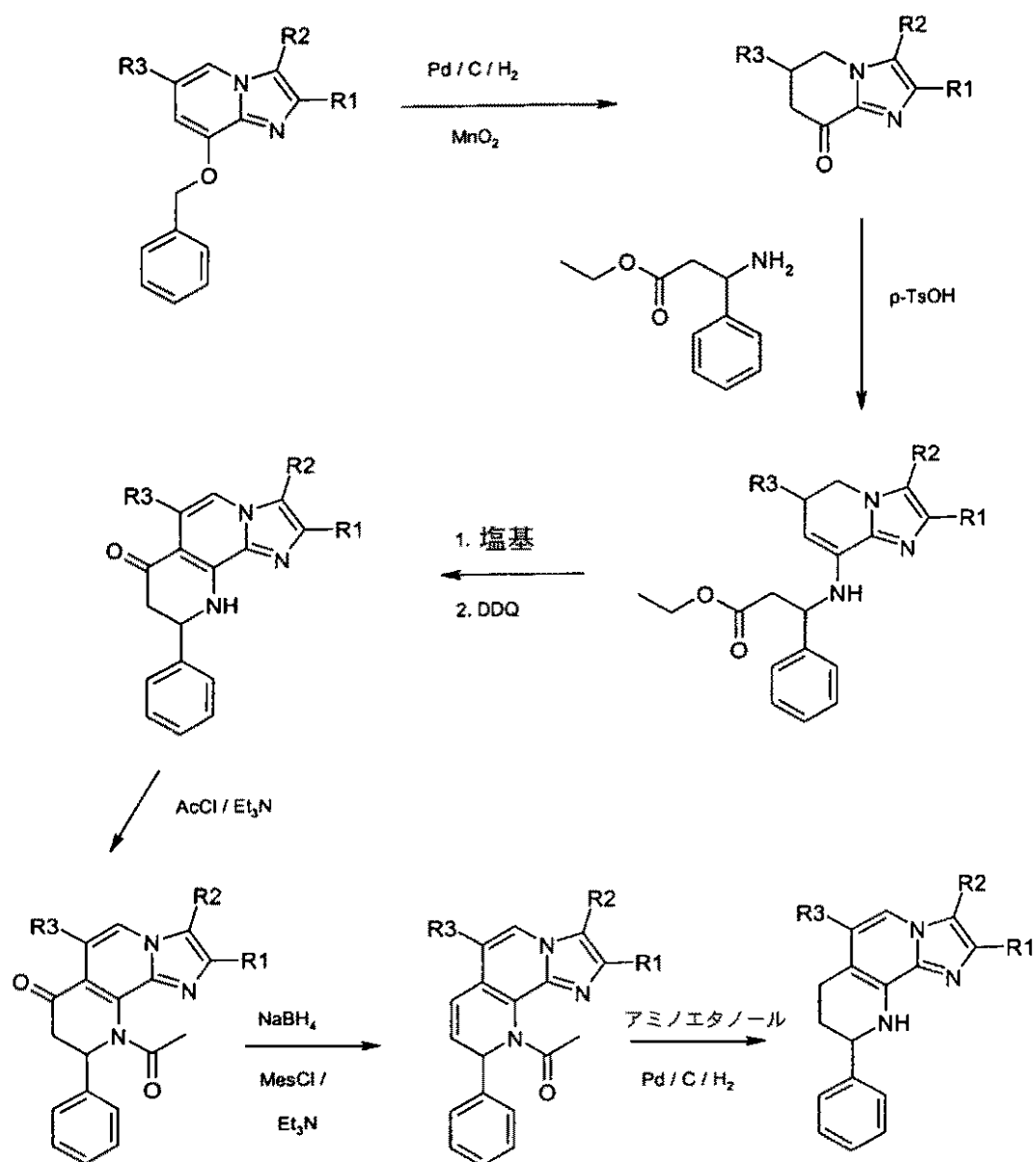
式 1 の化合物 (W = N H) は、以下のスキーム 2 に即して製造できる：

スキーム 2：

化合物 1 (W = N H 、 R 1 、 R 2 、 R 3 および A r o m は任意の置換基) の製造。

【 0 0 4 7 】

【 化 3 】



10

20

30

40

【 0 0 4 8 】

スキーム 1 および 2 に示される出発物質は、例えば以下のスキーム 3 に例示する方法に即して製造できる。

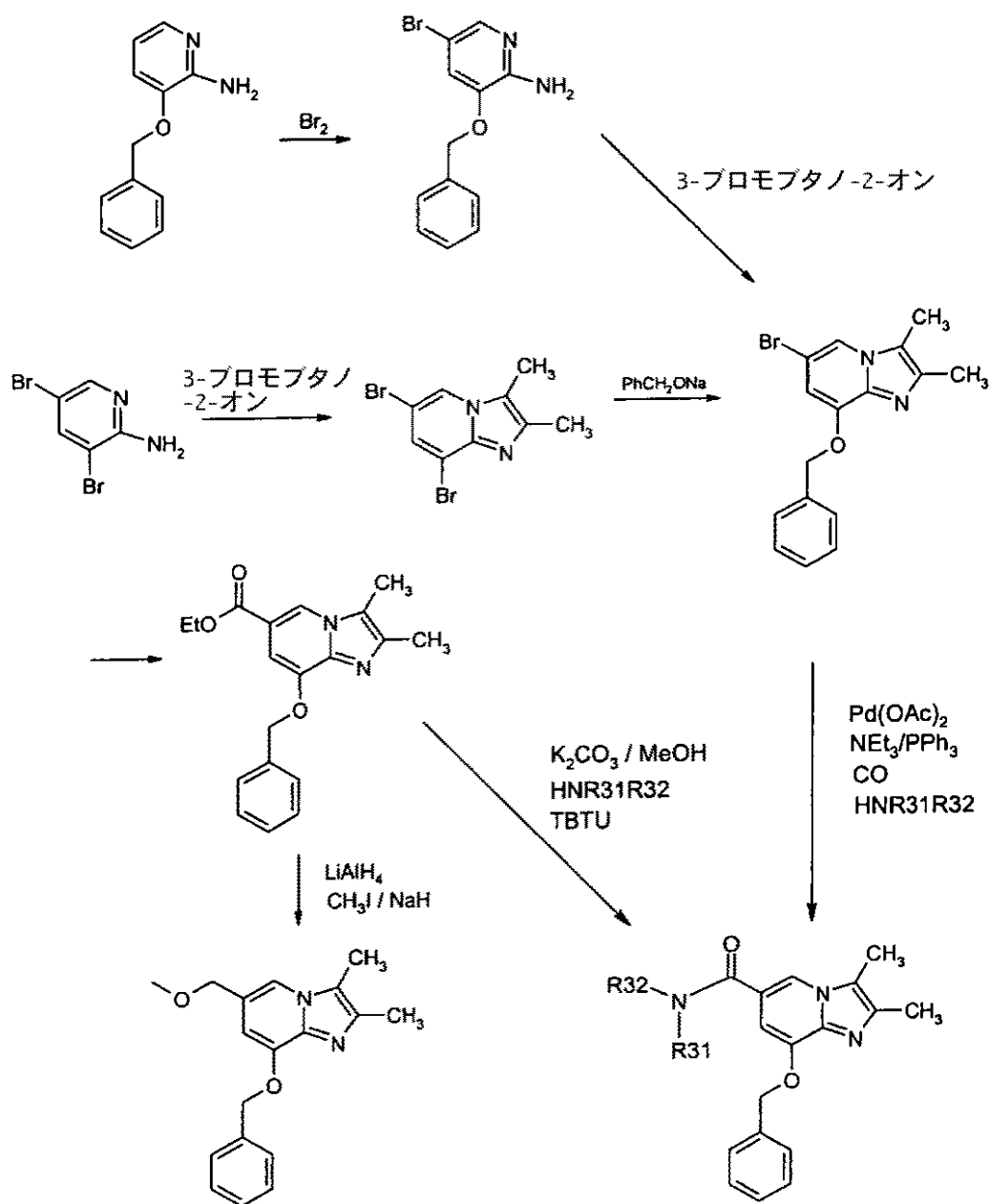
【 0 0 4 9 】

スキーム 3 :

スキーム 1 および 2 で必要な出発化合物の典型的製造 (ここでは、R 1、R 2 = メチル、R 3 = 種々の置換基)

【 0 0 5 0 】

【 化 4 】



10

20

30

【 0 0 5 1 】

8 - ベンジルオキシ - 6 - ブロモイミダゾピリジンの製造は、当業者に自体公知の方法で実施できる。臭素原子のエチルエステル基への変換は、種々の経路で実施でき、例えば H e c k のカルボニル化 (P d (I I) 、一酸化炭素およびエタノールを使用) または 6 位のメタレーション (リチウムまたはマグネシウムを使用) とその後のグリニャール反応により実施できる。メタレーションでは、別の所望の基 R 3 を 6 位へ任意に導入することも

エステル基から開始することにより、さらに所望の基 R 3 を 6 位に導入することができ、例えば、エステル基を水素化アルミニウムリチウムで還元することによりヒドロキシ - 1 ~ 4 C - アルキル基 (特にヒドロキシメチル基) を導入でき、またはその後、スキーム 3 に例示するようなエーテル化を行うことにより、1 ~ 4 C - アルコキシ - 1 ~ 4 C - アルキル基 (特に 1 ~ 4 C - アルコキシメチル基) を導入できる。

40

【 0 0 5 2 】

式 2 の化合物を得るには、スキーム 3 に即して製造した 8 - ベンジルオキシ化合物を脱ベンジル化しなければならない。8 - ベンジルオキシ化合物の脱ベンジル化 / 還元も、例えば水素 / P d (0) を用いて、自体公知の方法で実施できる。

【 0 0 5 3 】

50

式 2 の化合物 ($R_3 = -CO-NR_{31}R_{32}$) が望まれる場合、自体公知の方法で相当の誘導を実施してよい (エステルをアミドへ変換する、または 6 - ブロモ化合物を出発物質としてアミド基を直接導入する) 。

【 0 0 5 4 】

種々の置換基 R_1 および R_2 を有する出発物質が知られており、これらは公知の化合物と同様に、例えばスキーム 3 に基づいた公知の方法で製造できる。また、誘導も、化合物 1 の段階で実施できる。従って、 $R_2 = H$ の化合物を用いることにより、例えば $R_2 = CH_2OH$ の化合物 (ビルスマイヤー反応とその後の還元)、 $R_2 = Cl$ または Br の化合物 (塩素化または臭素化)、 $R_2 =$ プロピニルの化合物 (相当の臭素化合物を出発物質とし、ソノガシラ反応を用いる) または $R_2 =$ アルコキシカルボニルの化合物 (相当の臭素化合物を出発物質として、H e c k のカルボニル化を行う) を製造できる。

【 0 0 5 5 】

以下の実施例は、本発明を詳細に説明することを目的とし、これに限定しない。さらに、その製造が明示されていない式 1 の化合物も、同様の方法または当業者に公知の方法により、常用の方法技術を用いて製造できる。実施例として特に明記される化合物およびそれらの化合物の塩は、本発明の好ましい形態である。略号 min は分、 h は時間、 $m.p.$ は融点を意味する。

【 0 0 5 6 】

実施例

最終生成物

1 . 2 , 3 - ジメチル - 9 - フェニル - 7 H - 8 , 9 - ジヒドロ - ピラノ - [2 , 3 - c] - N - (ジエチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド
25 で、ポロントリフルオライドエーテレート 3 ml を攪拌しながら、ジクロロメタン中の 2 , 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - 7 - ((3 - フェニル - 3 - ヒドロキシ) プロパニル) - N - (ジエチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド 1 . 00 g (2.53 mmol) 溶液へ滴下する。反応混合物を 25 でさらに 4 h 攪拌し、その後、飽和 $NaHCO_3$ 溶液へ注ぎ入れ、ジクロロメタンで繰り返し抽出する。合した有機相を減圧下に濃縮する。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離し (ジクロロメタン / メタノール : 13 / 1)、精製する。表題化合物 0.90 g (2.38 mmol) を無色の泡として得る。

【 0 0 5 7 】

【 数 1 】

1H -NMR (200MHz, $[D_6]$ -DMSO, 100°C): $\delta =$ 1.19 (t, 6 H), 2.17-2.30 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.55-2.69 (m, 1 H), 2.77-2.93 (m, 1 H), 3.42 (dd, 4 H), 5.35 (dd, 1 H), 7.43-7.57 (m, 5 H), 7.73 (s, 1 H).

2 . エチル 2 , 3 - ジメチル - 9 - フェニル - 7 H - 8 , 9 - ジヒドロ - ピラノ [2 , 3 - c] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート
アルゴン下に火炎乾燥させたフラスコセット中で、ジクロロメタン (15 ml) 中のエチル 2 , 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - 7 - (3' - ヒドロキシ - 3' - フェニルプロピル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート溶液 (250 mg、0.68 mmol) を過剰のポロントリフルオライドエーテレート (1.71 ml、13.6 mmol) で処理する。溶液を周囲温度で 4 時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム溶液 (20 ml) を添加して反応混合物を 0 で急冷する。6 N の水酸化ナトリウム溶液 (3 ml) を用いて pH を 7 に調整する。水相をジクロロメタン (3 x 20 ml) で抽出する。合した有機相を水 20 ml で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶液を蒸発させた後、残留物 (無色固体 245 mg) をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶剤系 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 : 1 (v / v)) で精製する。表題化合物 (164 mg、69 %) が無色の固体として得られる (融点 146 ~ 147) ; HPLC 分析による純度

99.1%。

3. 2, 3 - ジメチル - 9 - フェニル - 7 H - 8 , 9 - ジヒドロピラノ [2 , 3 - c] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - (N , N - ジメチル) カルバミド
アルゴンを満たしたフラスコ中で、2, 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - 7 - (3' - ヒドロキシ - 3' - フェニルプロピル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - (N , N - ジメチル) カルバミド (2.00 g、5.4 mmol) を無水ジクロロメタン (200 ml) へ溶解する。溶液を周囲温度で攪拌し、ボロントリフルオライドエーテレート (1.4 ml、11 mmol) を添加する。無色の沈殿物が徐々に形成されてフラスコの壁を覆う。更なるボロントリフルオライドエーテートを、1時間の反応時間の後 (2.8 ml、22 mmol) と2時間の反応時間の後 (1.4 ml、11 mmol) とに添加する。計5時間の反応時間の後、上清溶液を冷却した飽和塩化アンモニウム溶液 (10 ml) 上に注ぐ。得られた混合物を2 Nの水酸化ナトリウム溶液を用いて0 で中和する。相分離し、水相をジクロロメタン (3 × 20 ml) で抽出する。合した有機相を水 (20 ml) で洗浄し、ロット蒸発 (rotevaporation) により濃縮する。残留した固体 (800 mg) をアセトン (15 ml) とジエチルエーテルとで洗浄する。表題化合物 (0.46 g、24%) が無色固体として得られる (融点 245 ~ 247 °C、¹H NMR 分光度測定および HPLC による純度 (99.6%))。

10

出発物質

A. 6, 8 - ジブromo - 2, 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン
2 - アミノ - 3, 5 - ジブromoピリジン 31.8 g、3 - ブromo - 2 - ブタノン 22 g およびテトラヒドロフラン 350 ml から成る混合物を還流により9日間加熱し、得られた沈殿物を濾別し、減圧下に乾燥させる。次に沈殿物を水 1 l 中に懸濁し、懸濁液を6 Mの水酸化ナトリウム水溶液で pH 8 に調整する。得られた沈殿物を濾別し、水で洗浄する。90 °C を上回る m.p. を有する表題化合物 28 g が得られる (焼結)。

20

B. 8 - ベンジルオキシ - 6 - ブromo - 2, 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン

氷冷しながら、ベンジルアルコール 34.8 ml を、ジメチルホルムアミド 510 ml 中の水素化ナトリウム (パラフィン中の 60% 懸濁物) 13.5 g の懸濁液へ滴下し、気体の発生が終了するまで、1時間、混合物を攪拌する。6, 8 - ジブromo - 2, 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン 51.2 g を少量ずつ導入し、混合物を室温で 40 h 攪拌する。その後、混合物を氷水 1 l へ注ぎ入れ、各 100 ml のジクロロメタンで3回抽出し、合した有機抽出物を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、次に水で2回洗浄し、減圧下に乾燥するまで濃縮し、残留物を少量の酢酸エチルと研和 (triturate) する。得られた沈殿物を濾別し、減圧下に乾燥させる。151 ~ 3 の m.p. を有する表題化合物 43.2 g が得られる (酢酸エチル)。

30

C. 2, 3 - ジメチル - 8 - ベンジルオキシ - N - (ジエチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド

8 - ベンジルオキシ - 6 - ブromo - 2, 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン 7.50 g (22.6 mmol)、パラジウム II アセテート 0.75 g (3.34 mmol)、トリフェニルホスフィン 2.63 g (10.02 mmol) およびトリエチルアミン 7.50 ml (53.81 mmol) をジエチルアミン (120 ml) 中に懸濁し、120 °C で 6 bar の CO 圧下にオートクレーブ中で 16 h 攪拌する。冷却後、触媒を濾別し、粗生成物を減圧下に濃縮し、その後、カラムクロマトグラフィーで分離精製する (ジクロロメタン / メタノール : 100 / 1)。146 ~ 148 °C の m.p. を有する表題化合物 5.58 g (15.88 mmol / 70%) が無色の結晶として得られる (アセトン / ジエチルエーテル)。

40

D. 2, 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - N - (ジエチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド

78 °C で、2, 3 - ジメチル - 8 - ベンジルオキシ - N - (ジエチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド 4.30 g (12.2 mmol)、シクロヘキサ - 1

50

, 4 - ジエン 5.00 ml (54.0 mmol) およびパラジウム (炭素上 10%) 0.43 g (4.04 mmol) をエタノール (43 ml) 中で 4 h 撹拌する。次に触媒を濾別し、濃縮された残留物をアセトンと研和する。215 ~ 218 の m.p. を有する表題化合物 2.50 g (9.57 mmol / 78%) が無色の結晶として得られる。

E. 2, 3 - ジメチル - 7 - ジメチルアミノメチル - 8 - ヒドロキシ - N - (ジエチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド

撹拌しながら、N, N - ジメチルメチレンアンモニウムヨード 1.75 g (9.26 mmol) を、ジクロロメタン (100 ml) 中の 2, 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - N - (ジエチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド 2.20 g (8.42 mmol) 溶液へ、一度につき少量ずつ添加する。混合物を更に 16 h 撹拌し、その後、重炭酸ナトリウムを添加して反応を停止させる。次に、混合物をジクロロメタンで繰り返し抽出する。合した有機相を少量の水で洗浄し、減圧下に濃縮する。表題化合物 2.60 g (8.17 mmol / 97%) が無色の泡として得られる。

【0058】

【数2】

¹H-NMR (200MHz, [d₆]-DMSO): δ = 1.13 (t, 6 H), 2.32 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.41 (m, 4 H), 6.38 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H).

F. 2, 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - 7 - ((3 - フェニル - 3 - オキシ) プロパニル) - N - (ジエチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド

80 で、2, 3 - ジメチル - 7 - ジメチルアミノメチル - 8 - ヒドロキシ - N - (ジエチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド 2.40 g (7.50 mmol) を、トルエン (35.0 ml) へ溶解し、トルエン (35.0 ml) 中の 1 - フェニル - 1 - N - モルホリノエチレン 4.50 g (10.0 mmol) 溶液へ撹拌しながら滴下し、その後、混合物を 90 で更に 1 h 撹拌する。冷却した反応混合物を減圧下に濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離精製する (ジクロロメタン / メタノール: 13 / 1)。218 ~ 220 の m.p. を有する表題化合物 1.60 g (4.07 mmol / 54%) が無色の結晶として得られる (アセトン / 分解)。

G. 2, 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - 7 - ((3 - フェニル - 3 - ヒドロキシ) プロパニル) - N - (ジエチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド

ホウ化水素ナトリウム 0.31 g (8.20 mmol) を、ジクロロメタン (30 ml) 中の 2, 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - 7 - ((3 - フェニル - 3 - オキシ) プロパニル) - N - (ジエチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド 1.40 g (3.55 mmol) へ、一度につき少量ずつ添加する。反応混合物を更に 30 min 撹拌し、その後、減圧下に濃縮し、飽和塩化アンモニウム溶液を添加する。混合物を次にジクロロメタンで繰り返し抽出する。合した有機相を減圧下に濃縮する。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離精製する (ジクロロメタン / メタノール: 13 / 1)。210 ~ 213 の m.p. を有する表題化合物 1.23 g (3.10 mmol / 88%) が無色の結晶として得られる (ジクロロメタン / 分解)。

H. エチル 8 - ベンジル - 2, 3 - ジメチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート

テフロンコートしたスチールオートクレーブ中で、8 - ベンジルオキシ - 6 - ブロモ - 2, 3 - ジメチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (4.0 g, 12 mmol)、パラジウムアセテート (400 mg, 1.78 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.33 g, 5.1 mmol) およびトリエチルアミン (10 ml) をエタノール (50 ml) 中に溶解する。オートクレーブを一酸化炭素でパージし、5 bar まで加圧し、100 で 16 時間過熱する。反応混合物をロット蒸発により濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製する (シリカゲル、溶剤系: 酢酸エチル)。結晶性の固体を更にジエチルエーテルで洗浄して精製する。表題化合物の無色針状物 (2.37 g, 61%) が得られ、これは、

140 ~ 141 の融点を示す。母液の濃縮によりさらに表題化合物 1.1 g (28%) が得られる。

I. エチル 2, 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート

不活性雰囲気、エチル 8 - O - ベンジル - 2, 3 - ジメチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート (8.14 g, 25.1 mmol) をエタノール 80 ml に溶解する。溶液を 1, 4 - シクロヘキサジエン (11.9 ml, 126 mmol) と木炭上の 10% パラジウム (0.8 g) とで処理する。反応混合物を 80 °C まで加熱し、この温度で 18 時間撹拌する。溶液を周囲温度まで冷却し、シリカゲル 10 g を添加し、溶剤を蒸発させる。残留物を、シリカゲルを充填したカラムへ加える。ジクロロメタンとメタノールとの混合物 (15 : 1 (v/v)) で溶離し、表題化合物 (4.73 g, 80%) ; ¹H NMR 分光分析による純度 ; が得られる。無色の固体は 241 °C の融点を有する (分解)。

J. エチル 2, 3 - ジメチル - 7 - (N, N - ジメチルアミノメチル) - 8 - ヒドロキシ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート

30 分以上かけて、N, N - ジメチルメチレンアンモニウムヨード (Eschenmoser の塩、435 mg, 2.35 mmol) を、ジクロロメタン 15 ml 中のエチル 2, 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート (500 mg, 2.14 mmol) 溶液へ添加する。反応混合物を周囲温度で 2.5 時間撹拌すると、無色の沈殿物が形成される。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 20 ml とジクロロメタンとを反応混合物へ添加する。水相をジクロロメタン (3 x 20 ml) で抽出する。合した有機相を水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させる。表題化合物 (578 mg, 93%) が不純物の痕跡を示す緑色の泡として単離される。

【0059】

【数3】

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.41 (t, 3 H), 2.40 (s, 12 H), 4.19 (s, 2 H), 4.37 (q, 2 H), 8.04 (s, 1 H).

K. エチル 2, 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - 7 - (3' - オキソ - 3' - フェニルプロピル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート

アルゴン下に火炎乾燥させたフラスコ中で、エチル 2, 3 - ジメチル - 7 - (N, N - ジメチルアミノメチル) - 8 - ヒドロキシ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート (1.17 mg, 4.0 mmol) およびピロリジンエナミン (1.06 g, 5.2 mmol, W.A. White, H. Weingarten, J. Org. Chem. 1967, 32, 213 ~ 214 に従って製造) を無水トルエン (20 ml) 中に溶解させる。溶液を 100 °C まで加熱する。40 分後、反応混合物を乾燥するまで蒸発させる。粗生成物 (赤色固体 1.89 g) をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶剤系 : ジクロロメタン : メタノール = 15 : 1 (v/v)) で精製する。表題化合物 (1.23 g, 84%) が褐色の泡として得られる (¹H NMR 分析により 90% の純度)。

【0060】

【数4】

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.39 (t, 3 H), 2.39 (s, 6 H), 3.46 (m, 4 H), 4.39 (q, 2 H),

7.46 (m, 3 H), 8.03 (d, 2 H), 8.10 (s, 1 H).

L. エチル 2, 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - 7 - (3' - ヒドロキシ - 3' - フェニルプロピル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート

エタノール (20 ml) 中のエチル 2, 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - 7 - (3' - オキソ - 3' - フェニルプロピル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレ

ート (714 mg、1.95 mmol) 溶液をホウ化水素ナトリウム (74 mg、1.95 mmol) で処理する。反応混合物を周囲温度で 2.75 時間攪拌する。0 で、飽和塩化アンモニウム溶液 (20 ml) を添加する。大部分のエタノールが除去されるまで溶液を蒸発させ、ジクロロメタン (3 × 20 ml) で抽出する。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させる。褐色の泡 (692 mg) が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶剤系: ジクロロメタン/メタノール = 15 : 1 (v/v)) で精製する。表題化合物 (540 mg、75%) がほぼ無色の泡として単離される、¹H NMR 分析で 90% の純度。

【0061】

【数5】

10

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.40 (t, 3 H), 2.13 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 3.26

(m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 4.39 (q, 2 H), 4.61 (dd, 1 H), 7.24 (m, 5 H), 7.95 (s, 1 H).

M. 8 - O - ベンジル - 2, 3 - ジメチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - (N, N - ジメチル) カルバミド

8 - ベンジルオキシ - 6 - ブロモ - 2, 3 - ジメチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (13.5 g、40 mmol)、ジメチルアミン (THF 中の 2 M 溶液、200 ml、400 mmol)、パラジウムアセテート (1.4 g、6 mmol) およびトリフェニルホスフィン (6.2 g、23 mmol) をオートクレーブへ加える。系を一酸化炭素 (6 bar) で加圧し、120 で 20 時間過熱する、黄褐色溶液をロット蒸発により濃縮する。水およびジクロロメタン 100 ml 分を残留物へ添加する。水相をジクロロメタン (3 × 20 ml) で抽出する。合した有機相を水 (2 × 20 ml) で洗浄し、乾燥するまで蒸発させる。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶剤系: ジクロロメタン) で精製する。表題化合物が黄褐色固体として単離される、融点 160 ~ 161。 ¹H NMR スペクトル中に不純物の痕跡が認められる。

20

N. 2, 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - (N, N - ジメチル) カルバミド

不活性雰囲気中で、8 - O - ベンジル - 2, 3 - ジメチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - (N, N - ジメチル) カルバミド (13.0 g、40 mmol) をエタノール 200 ml 中に溶解する。溶液を 1, 4 - シクロヘキサジエン (30.0 ml、317 mmol) および木炭上の 10% パラジウム (1.3 g) で処理する。反応混合物を 80 まで加熱し、この温度で 3 時間攪拌する。別にパラジウム触媒 (500 mg) と 1, 4 - シクロヘキサジエン (10 ml、106 mmol) を添加し、溶液を 18 時間還流する。反応混合物を周囲温度まで冷却し、ジクロロメタン (150 ml) を添加して沈殿物を溶解させる。濾過により触媒を除き、濾液をロット蒸発により濃縮する。黄色残留物をアセトンとジエチルエーテルとで洗浄し、乾燥させる。表題化合物 (6.2 g、66%) が、分光的に純粋な無色の固体として得られる。

30

【0062】

【数6】

40

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 2.31 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.99 (s, 6 H), 6.42 (d, 1 H),

7.80 (d, 1 H).

O. 2, 3 - ジメチル - 7 - (N, N - ジメチルアミノメチル) - 8 - ヒドロキシ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - (N, N - ジメチル) カルバミド

30 分以上かけて、N, N - ジメチルメチレンアンモニウムヨード (Eschenmoser の塩、5.6 g、30 mmol) を、ジクロロメタン 100 ml 中の 2, 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - (N, N - ジメチル) カルバミド (5.5 g、24 mmol) 溶液へ添加する。反応混合物を周囲温度で 70 分攪

50

拌すると、黄色沈殿物の形成が観察される。その後、冷却した飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50 ml へ注ぐ。水相をジクロロメタン (6 × 20 ml) で抽出する。合した有機相を水 (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させる。表題化合物 (6.5 g、95%) が、分光的に純粋な無色の固体として単離される、融点 210 (分解)。

P. 2, 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - 7 - (3' - オキソ - 3' - フェニルプロピル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - (N, N - ジメチル) カルバミド
アルゴン下に火炎乾燥させたフラスコ中で、2, 3 - ジメチル - 7 - (N, N - ジメチルアミノメチル) - 8 - ヒドロキシ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - (N, N - ジメチル) カルバミド (3.2 g、11 mmol) およびピロリジンエナミン (3.1 g、18 mmol、W. A. White, H. Weingarten, J. Org. Chem. 1967, 32, 213~214に従って製造) を無水トルエン (50 ml) 中に溶解させる。溶液を 105 °C まで加熱する。15 分後、反応混合物を 0 °C まで冷却し、氷水 (50 ml) とジクロロメタン (50 ml) との混合物へ注ぐ。褐橙色の有機相を除き、水相をジクロロメタンで抽出する。合した有機相を水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させる。粗生成物 (褐色固体 5 g) をフラッシュクロマトグラフィーで精製する (シリカゲル、溶剤系: ジクロロメタン)。表題化合物 (3.2 g、79%) が、褐色の泡として得られる。この化合物の ¹H NMR スペクトルから不純物の痕跡が認められる。

10

【0063】

【数7】

20

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 2.32 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.82 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H),

3.01 (s, 3 H), 3.21 (m, 2 H), 7.59 (m, 3 H), 7.95 (d, 2 H), 7.99 (s, 1 H).

Q. 2, 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - 7 - (3' - ヒドロキシ - 3' - フェニルプロピル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - (N, N - ジメチル) カルバミド
20 分以上かけて、ホウ化水素ナトリウム (0.40 g、10.6 mmol) を、メタノール (30 ml) 中の 2, 3 - ジメチル - 8 - ヒドロキシ - 7 - (3' - オキソ - 3' - フェニルプロピル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - (N, N - ジメチル) カルバミド (3.10 g、8.5 mmol) 溶液へ添加する。反応混合物を周囲温度で 40 分撹拌する。別にホウ化水素ナトリウム (0.10 g、2.6 mmol) を添加し、溶液を更に 30 分撹拌する。その後、反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (50 ml)、氷 (20 g) およびジクロロメタン (100 ml) から成る混合物へ注ぐ。相分離し、水相をジクロロメタン (3 × 20 ml) で抽出する。合した有機相を飽和塩化アンモニウム溶液 (2 × 20 ml) および水 (2 × 20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させる。残留物をアセトン (12 ml) で処理する。無色の沈殿物が形成され、これをアセトンとジエチルエーテルとで洗浄し、乾燥させる。表題化合物 (2.10 g、67%) が無色の固体として単離される (m.p. 148 ~ 150 °C); ¹H NMR 分光分析による純度。母液 (0.8 g) をフラッシュクロマトグラフィーで精製し (シリカゲル、溶剤系: ジクロロメタン/イソプロパノール = 20 : (v/v))、さらに表題化合物 0.29 g (9%) が得られる。

30

40

【0064】

商業的利用

式 1 の化合物およびその塩は、商業的に利用できる有価な薬理学的特性を有する。特に、温血動物、特に人間に対して、顕著な胃酸分泌阻害ならびに優れた胃腸保護作用を示す。これに関連して、本発明の化合物は、作用の高い選択性、優れた作用期間、非常に良好な腸内活性、重篤な副作用の不在および広い治療範囲により特徴付けられる。

【0065】

ここで、“胃腸保護”とは、胃腸疾患、特に胃腸の炎症性疾患および損傷 (例えば、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、胃酸過多症または医薬品が原因の機能性消化不良) の予防およ

50

び治療を意味すると理解され、これらの疾患は、例えば微生物（例えば、*Helicobacter pylori*）、細菌毒素、医薬品（例えば、特定の抗炎症薬および抗リウマチ薬）、化学物質（例えばエタノール）、胃酸またはストレス状態によって引き起こされ得る。

【0066】

意外にも、その優れた特性に関し、本発明の化合物は、抗潰瘍性および抗分泌性の特性を決定付ける種々のモデルとして従来公知の化合物よりも、明らかに優れていることが立証されている。これらの特性のおかげで、式1の化合物ならびにそれらの薬理的に使用可能な塩は、人間や獣用の薬剤に使用するのに非常に適しており、特に、胃および/または腸の疾患の治療/および予防のために使用される。

10

【0067】

本発明の別の課題は従って、前記疾患の治療および/または予防に使用するための本発明の化合物である。

【0068】

また本発明は、前記疾患の治療および/または予防に使用する医薬品を製造するための本発明の化合物の使用に関する。

【0069】

本発明はさらに、前記疾患の治療および/または予防のための本発明の化合物の使用に関する。

【0070】

本発明の別の課題は、1種以上の式1の化合物および/またはそれらの薬理的に使用可能な塩を含む医薬品である。

20

【0071】

この医薬品は、自体公知であり且つ当業者がよく知る方法により製造される。医薬品として、本発明の薬理的に活性な化合物（＝活性化合物）は、それ自体で使用してもよく、または有利に、適した製薬学的助剤または添加剤と組み合わせて使用してもよく、錠剤、被覆錠剤、カプセル、座剤、パッチ製剤（例えばTTS）、乳濁剤、懸濁剤または溶剤の形であり、活性化合物含量は有利に0.1～95%で、助剤および添加剤を適切に選択することにより、活性化合物および/または所望される作用の開始および/または作用期間（例えば持続性の形態または腸溶性の形態）と的確に適合した投与形が得られる。

30

【0072】

所望の製薬剤形に適する助剤および添加剤は、当業者にとって、彼等の専門知識から公知のものである。溶剤、ゲル形成剤、座剤基剤、錠剤助剤および他の活性化合物添加剤に加えて、例えば抗酸化剤、分散剤、乳化剤、消泡剤、芳香矯臭剤、保存剤、可溶化剤、着色剤、または特に、浸透促進剤および錯化剤（例えばシクロデキストリン）を使用することもできる。

【0073】

活性化合物は経口、非経口または経皮投与が可能である。

【0074】

一般的にヒト用医薬品では、経口投与の場合、活性化合物を、体重1kgあたり、1日に、約0.01～約20mg、有利には0.05～5mg、特に0.1～1.5mgを投与し、場合によっては、1回量を数回、有利には1～4回投与する形で、所望の結果を得る。非経口投与の場合は、同量（特に活性化合物を静脈内投与する場合）または原則的に低量で利用できる。それぞれの場合に必要なとされる活性化合物の至的な投与量および投与方法は、当業者が彼等の専門知識から容易に決定することができる。

40

【0075】

本発明の化合物および/またはそれらの塩が前記疾患の治療に用いられる場合、製薬学的製造物は、別の医薬品群の薬理的活性成分を1種以上含有していてもよく、例えば：トランクライザー（例えばベンゾジアゼピン系、例えばジアゼパム）、鎮痙剤（例えば、ピエタミペリンまたはカミロフィン）、抗コリン作用薬（例えば、オキシフェンシクリミン

50

またはフェンカルバミド)、局所麻酔薬(例えば、テトラカインまたはプロカイン)および場合により酵素、ビタミンまたはアミノ酸を含有してもよい。

【0076】

これに関連して強調すべきは、特に本発明の化合物と酸分泌を阻害する医薬品との組み合わせであり、例えば、 H_2 ブロッカー(例えばシメチジン、ラニチジン)、 $H^+ / K^+ A T P a s e$ 阻害剤(例えばオメプラゾール、パントプラゾール)、または別のいわゆる抹消性抗コリン作用薬(例えばピレンゼピン、テレンゼピン)および、添加剤または特殊添加剤(super-additive)の感受性を向上させ且つ/または副作用を回避または減少させることを目的とするガストリン拮抗剤との組み合わせ、またはヘリコバクターピロリを制御するための抗菌活性物質との組み合わせである(例えばセファロスポリン、テトラサイクリン、ペニシリン、マクロライド、ニトロイミダゾールまたは別のピスマス塩)。言及すべき好適な抗菌補助成分は、メズロシリン、アンピシリン、アモキシシリン、セファロチン、セフォキシチン、セフォタキシム、イミペネム、ゲンタマイシン、アミカシン、エリスロマイシン、シプロフロキサシン、メトロニダゾール、クラリスロマイシン、アジスロマイシンおよびそれらの組合物である(例えば、クラリスロマイシン+メトロニダゾール)。

10

【0077】

薬理学

本発明の化合物の優れた胃保護作用および胃酸分泌抑制作用は、動物実験モデルを用いた調査で立証できる。下記のモデルで調査される本発明の化合物には、実施例の化合物の番号に相当する番号がつけられている。

20

【0078】

灌流ラット胃を用いた分泌阻害作用の試験

下の表Aには、in vivoで十二指腸投与した後の、灌流ラット胃の、ペンタガストリン-刺激性の酸分泌に対する、本発明の化合物の影響が示される。

【0079】

【表1】

表 A

No.	用 量 ($\mu\text{mol/kg}$) i.d.(十二指腸投与)	酸分泌の阻害 (%)
1	3.0	100
2	3.0	100
3	3.0	100

30

【0080】

方法

麻酔したラット(CDラット、メス、200~250g; 1.5g/kg、筋肉内、ウレタン)の腹部を、十二指腸上部で正中切開して開腹し、PVCカテーテルを経口的に食道へ固定し、別のカテーテルを、管の終末がちょうど胃腔へ突き出すように幽門を介して固定した。幽門から伸びたカテーテルは、側部の開口から右腹壁へ導かれる。

40

【0081】

洗浄(約50~100ml)と加温(37)の後、生理NaCl溶液を連続的に胃へ流す(0.5ml/min、pH6.8~6.9; Braun-Unita I)。pH(pHメーター632、ガラス電極EA147; =5mm、Metrohm)および、その場で準備した0.01NのNaOH溶液を用いたpH7への滴定(Dosimat665 Metrohm)による、分泌HClを、15分間隔で集めた流液毎に測定した。

50

【 0 0 8 2 】

胃液分泌は、術後約 3 0 分に（すなわち 2 回の予備分取の後）、ペンタガストリン $1 \mu\text{g} / \text{kg}$ （ $= 1.65 \text{ ml} / \text{h}$ ）を静脈内投与により連続注入することにより（左大腿静脈）刺激された。ペンタガストリンの連続注入開始 6 0 分後に、 $2.5 \text{ ml} / \text{kg}$ の液体体積で試験物質を十二指腸内投与した。

【 0 0 8 3 】

赤外線照射とヒートパッド（自動、直腸温度センサーを用いた無段調節）により、動物の体温を $37.8 \sim 38$ の一定に保った。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 February 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/014123 A1(51) International Patent Classification: C07D 491/04,
A61K 31/45 // A61P 1/04, (C07D 491/14, 311:00, 235:00,
221:00)(74) Common Representative: ALTANA PHARMA AG;
Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz (DE).

(21) International Application Number: PCT/EP02/08505

(81) Designated States (national): AI, AL, AU, BA, BR, CA,
CN, CO, CU, DZ, EC, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR,
LT, LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, SG, SI, TN,
UA, US, VN, YU, ZA, ZW.

(22) International Filing Date: 31 July 2002 (31.07.2002)

(25) Filing Language: English

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0119321.6 10 August 2001 (10.08.2001) EP

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AT,
AU, BA, BR, CA, CN, CO, CU, DZ, EC, GE, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH,
PL, RO, SG, SI, TN, UA, VN, YU, ZA, ZW, Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR)
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— with international search report

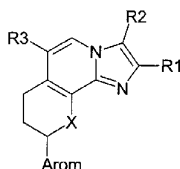
(71) Applicant (for all designated States except US): ALTANA
PHARMA AG [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Kon-
stanz (DE).(72) Inventors: ZIMMERMANN, Peter, Jan, Zum
Leuchental 43/1, 78315 Radolfzell (DE); SIMON, Wolf-
gang-Alexander, Schubertstrasse 17, 78464 Konstanz
(DE); POSTIUS, Stefan, Austrasse 4b, 78467 Konstanz
(DE); KROMER, Wolfgang, Hinterhauserstr. 5, 78464
Konstanz (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BUHR, Wilm
[DE/DE]; Zum Kirchenwald 7, 78465 Konstanz (DE);
SENN-BILFINGER, Jörg [DE/DE]; Säulstrasse 7,
78464 Konstanz (DE).For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TRICYCLIC IMIDAZOPYRIDINES

WO 03/014123 A1



(1)

(57) Abstract: The invention provides compounds of the formula (I), in
which the substituents and symbols are as defined in the description. The
compounds inhibit the secretion of gastric acid.

WO 03/014123

PCT/EP02/08505

1

Tricyclic imidazopyridinesTechnical field

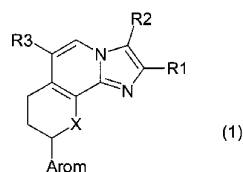
The invention relates to novel compounds which are used in the pharmaceutical industry as active compounds for preparing medicaments.

Prior Art

U.S. Patent 4,468,400 describes tricyclic imidazo[1,2-a]pyridines having different ring systems fused to the imidazopyridine skeleton, which compounds are said to be suitable for treating peptide ulcer disorders. The International Patent Applications WO95/27714, WO98/42707, WO98/54188, WO00/17200, WO00/26217 and WO 00/63211 disclose tricyclic imidazopyridine derivatives having a very specific substitution pattern, which compounds are likewise said to be suitable for treating gastrointestinal disorders. - Kaminski et al., J. Med. Chem. **1991**, 34, 533-541 and **1997**, 40, 427-436 describe the synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines and their use as antiulcer agents.

Description of the Invention

The invention provides compounds of the formula 1



where

R1 is hydrogen, 1-4C-alkyl, 3-7C-cycloalkyl, 3-7C-cycloalkyl-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxycarbonyl, 2-4C-alkenyl, 2-4C-alkynyl, fluoro-1-4C-alkyl or hydroxy-1-4C-alkyl,

R2 is hydrogen, 1-4C-alkyl, 3-7C-cycloalkyl, 3-7C-cycloalkyl-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxycarbonyl, hydroxy-1-4C-alkyl, halogen, 2-4C-alkenyl, 2-4C-alkynyl, fluoro-1-4C-alkyl or cyanomethyl,

R3 is hydroxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxycarbonyl, fluoro-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl or the radical -CO-NR31R32,

where

R31 is hydrogen, 1-7C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl and

R32 is hydrogen, 1-7C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl,

WO 03/014123

2

PCT/EP02/08505

or where

R31 and R32 together and including the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidino, piperidino or morpholino radical,

Arom is a R4-, R5-, R6- and R7-substituted mono- or bicyclic aromatic radical selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, 1,2,3-triazolyl, indolyl, benzimidazolyl, furanyl (furyl), benzofuranyl (benzofuryl), thiophenyl (thienyl), benzothiophenyl (benzothieryl), thiazolyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl and isoquinolinyl,

where

R4 is hydrogen, 1-4C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 2-4C-alkenyl, 1-4C-alkylcarbonyl, carboxyl, 1-4C-alkoxycarbonyl, carboxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl, halogen, hydroxyl, aryl, aryl-1-4C-alkyl, aryloxy, aryl-1-4C-alkoxy, trifluoromethyl, nitro, amino, mono- or di-1-4C-alkylamino, 1-4C-alkylcarbonylamino, 1-4C-alkoxycarbonylamino, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxycarbonylamino or sulfonyl,

R5 is hydrogen, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxycarbonyl, halogen, trifluoromethyl or hydroxyl,

R6 is hydrogen, 1-4C-alkyl or halogen and

R7 is hydrogen, 1-4C-alkyl or halogen,

where

aryl is phenyl or substituted phenyl having one, two or three identical or different substituents from the group consisting of 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, carboxyl, 1-4C-alkoxycarbonyl, halogen, trifluoromethyl, nitro, trifluoromethoxy, hydroxyl and cyano,

X is O (oxygen) or NH,

and their salts.

1-4C-Alkyl denotes straight-chain or branched alkyl radicals having 1 to 4 carbon atoms. Examples which may be mentioned are the butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, propyl, isopropyl, ethyl and methyl radicals.

3-7C-Cycloalkyl denotes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl, among which cyclopropyl, cyclobutyl and cyclopentyl are preferred.

3-7C-Cycloalkyl-1-4C-alkyl denotes one of the abovementioned 1-4C-alkyl radicals which is substituted by one of the abovementioned 3-7C-cycloalkyl radicals. Examples which may be mentioned are the cyclopropylmethyl, the cyclohexylmethyl and the cyclohexylethyl radicals.

1-4C-Alkoxy denotes radicals which, in addition to the oxygen atom, contain a straight-chain or branched alkyl radical having 1 to 4 carbon atoms. Examples which may be mentioned are the butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, propoxy, isopropoxy and preferably the ethoxy and methoxy radicals.

WO 03/014123

3

PCT/EP02/08505

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl denotes one of the abovementioned 1-4C-alkyl radicals which is substituted by one of the abovementioned 1-4C-alkoxy radicals. Examples which may be mentioned are the methoxymethyl, the methoxyethyl and the butoxyethyl radicals.

1-4C-Alkoxycarbonyl (-CO-1-4C-alkoxy) denotes a carbonyl group to which is attached one of the abovementioned 1-4C-alkoxy radicals. Examples which may be mentioned are the methoxycarbonyl ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$) and the ethoxycarbonyl ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$) radicals.

2-4C-Alkenyl denotes straight-chain or branched alkenyl radicals having 2 to 4 carbon atoms. Examples which may be mentioned are the 2-butenyl, 3-butenyl, 1-propenyl and the 2-propenyl (allyl) radicals.

2-4C-Alkynyl denotes straight-chain or branched alkynyl radicals having 2 to 4 carbon atoms. Examples which may be mentioned are the 2-butylnyl, the 3-butylnyl and, preferably, the 2-propynyl (propargyl radicals).

Fluoro-1-4C-alkyl denotes one of the abovementioned 1-4C-alkyl radicals which is substituted by one or more fluorine atoms. An example which may be mentioned is the trifluoromethyl radical.

Hydroxy-1-4C-alkyl denotes abovementioned 1-4C-alkyl radicals which are substituted by a hydroxyl group. Examples which may be mentioned are the hydroxymethyl, the 2-hydroxyethyl and the 3-hydroxypropyl radicals.

For the purpose of the invention, halogen is bromine, chlorine and fluorine.

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy denotes one of the abovementioned 1-4C-alkoxy radicals which is substituted by a further 1-4C-alkoxy radical. Examples which may be mentioned are the radicals 2-(methoxy)ethoxy ($\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$) and 2-(ethoxy)ethoxy ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$).

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl denotes one of the abovementioned 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl radicals which is substituted by one of the abovementioned 1-4C-alkoxy radicals. An example which may be mentioned is the radical 2-(methoxy)ethoxymethyl ($\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$).

Fluoro-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl denotes one of the abovementioned 1-4C-alkyl radicals which is substituted by a fluoro-1-4C-alkoxy radical. Here, fluoro-1-4C-alkoxy denotes one of the abovementioned 1-4C-alkoxy radicals which is fully or predominantly substituted by fluorine. Examples of fully or predominantly fluorine-substituted 1-4C-alkoxy which may be mentioned are the 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxy, the 2-trifluoromethyl-2-propoxy, the 1,1,1-trifluoro-2-propoxy, the perfluoro-tert-butoxy, the 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-butoxy, the 4,4,4-trifluoro-1-butoxy, the 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy, the perfluoroethoxy, the 1,2,2-trifluoroethoxy, in particular the 1,1,2,2-tetrafluoroethoxy, the 2,2,2-trifluoroethoxy, the trifluoromethoxy and preferably the difluoromethoxy radicals.

WO 03/014123

PCT/EP02/08505

4

1-7C-Alkyl denotes straight-chain or branched alkyl radicals having 1 to 7 carbon atoms. Examples which may be mentioned are the heptyl, isoheptyl-(5-methylhexyl), hexyl, isohexyl-(4-methylpentyl), neoheptyl-(3,3-dimethylbutyl), pentyl, isopentyl-(3-methylbutyl), neopentyl-(2,2-dimethylpropyl), butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, propyl, isopropyl, ethyl and methyl radicals.

1-4C-Alkylcarbonyl denotes a radical which, in addition to the carbonyl group, contains one of the abovementioned 1-4C-alkyl radicals. An example which may be mentioned is the acetyl radical.

Carboxy-1-4C-alkyl denotes, for example, the carboxymethyl ($-\text{CH}_2\text{COOH}$) or the carboxyethyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) radical.

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl denotes one of the abovementioned 1-4C-alkyl radicals which is substituted by one of the abovementioned 1-4C-alkoxy radicals. An example which may be mentioned is the ethoxycarbonylmethyl ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2-$) radical.

Di-1-4C-alkylamino denotes an amino radical which is substituted by two identical or different of the abovementioned 1-4C-alkyl radicals. Examples which may be mentioned are the dimethylamino, the diethylamino and the diisopropylamino radicals.

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl denotes an amino radical which is substituted by one of the abovementioned 1-4C-alkoxy radicals. Examples which may be mentioned are the ethoxycarbonylamino and the methoxycarbonylamino radicals.

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl denotes a carbonyl group to which one of the abovementioned 1-4C-alkoxy radicals is attached. Examples which may be mentioned are the 2-(methoxy)ethoxycarbonyl ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$) and the 2-(ethoxy)ethoxycarbonyl ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$) radicals.

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl denotes an amino radical which is substituted by one of the abovementioned 1-4C-alkoxy radicals. Examples which may be mentioned are the 2-(methoxy)ethoxycarbonylamino and the 2-(ethoxy)ethoxycarbonylamino radicals.

2-4C-Alkenyloxy denotes a radical which, in addition to the oxygen atom, contains a 2-4C-alkenyl radical. An example which may be mentioned is the allyloxy radical.

Aryl-1-4C-alkyl denotes an aryl-substituted 1-4C-alkyl radical. An example which may be mentioned is the benzyl radical.

Aryl-1-4C-alkoxy denotes an aryl-substituted 1-4C-alkoxy radical. An example which may be mentioned is the benzyloxy radical.

WO 03/014123

5

PCT/EP02/08505

Mono- or di-1-4C-alkylamino radicals contain, in addition to the nitrogen atom, one or two of the abovementioned 1-4C-alkyl radicals. Preference is given to di-1-4C-alkylamino and in particular to dimethyl-, diethyl- or diisopropylamino.

1-4C-Alkylcarbonylamino denotes an amino group to which a 1-4C-alkylcarbonyl radical is attached. Examples which may be mentioned are the propionylamino ($\text{C}_3\text{H}_7\text{C}(\text{O})\text{NH}-$) and the acetylamino (acetamido, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$) radicals.

Radicals Arom which may be mentioned are, for example, the following substituents: 4-acetoxyphenyl, 4-acetamidophenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 3-benzyloxyphenyl, 4-benzyloxyphenyl, 3-benzyloxy-4-methoxyphenyl, 4-benzyloxy-3-methoxyphenyl, 3,5-bis-(trifluoromethyl)phenyl, 4-butoxyphenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-chloro-6-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 2-chloro-5-nitrophenyl, 4-chloro-3-nitrophenyl, 3-(4-chlorophenoxy)phenyl, 2,4-dichlorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 2,4-dihydroxyphenyl, 2,6-dimethoxyphenyl, 3,4-dimethoxy-5-hydroxyphenyl, 2,5-dimethylphenyl, 3-ethoxy-4-hydroxyphenyl, 2-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 4-hydroxyphenyl, 2-hydroxy-5-nitrophenyl, 3-methoxy-2-nitrophenyl, 3-nitrophenyl, 2,3,5-trichlorophenyl, 2,4,6-trihydroxyphenyl, 2,3,4-trimethoxyphenyl, 2-hydroxy-1-naphthyl, 2-methoxy-1-naphthyl, 4-methoxy-1-naphthyl, 1-methyl-2-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-methyl-2-pyrrolyl, 3,4-dimethyl-2-pyrrolyl, 4-(2-methoxycarbonyl)ethyl-3-methyl-2-pyrrolyl, 5-ethoxycarbonyl-2,4-dimethyl-3-pyrrolyl, 3,4-dibromo-5-methyl-2-pyrrolyl, 2,5-dimethyl-1-phenyl-3-pyrrolyl, 5-carboxy-3-ethyl-4-methyl-2-pyrrolyl, 3,5-dimethyl-2-pyrrolyl, 2,5-dimethyl-1-(4-trifluoromethylphenyl)-3-pyrrolyl, 1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-2-pyrrolyl, 1-(2-nitrobenzyl)-2-pyrrolyl, 1-(2-fluorophenyl)-2-pyrrolyl, 1-(4-trifluoromethoxyphenyl)-2-pyrrolyl, 1-(2-nitrobenzyl)-2-pyrrolyl, 1-(4-ethoxycarbonyl)-2,5-dimethyl-3-pyrrolyl, 5-chloro-1,3-dimethyl-4-pyrazolyl, 5-chloro-1-methyl-3-trifluoromethyl-4-pyrazolyl, 1-(4-chlorobenzyl)-5-pyrazolyl, 1,3-dimethyl-5-(4-chlorophenoxy)-4-pyrazolyl, 1-methyl-3-trifluoromethyl-5-(3-trifluoromethylphenoxy)-4-pyrazolyl, 4-methoxycarbonyl-1-(2,6-dichlorophenyl)-5-pyrazolyl, 5-allyloxy-1-methyl-3-trifluoromethyl-4-pyrazolyl, 5-chloro-1-phenyl-3-trifluoromethyl-4-pyrazolyl, 3,5-dimethyl-1-phenyl-4-imidazolyl, 4-bromo-1-methyl-5-imidazolyl, 2-butylimidazolyl, 1-phenyl-1,2,3-triazol-4-yl, 3-indolyl, 4-indolyl, 7-indolyl, 5-methoxy-3-indolyl, 5-benzyloxy-3-indolyl, 1-benzyl-3-indolyl, 2-(4-chlorophenyl)-3-indolyl, 7-benzyloxy-3-indolyl, 6-benzyloxy-3-indolyl, 2-methyl-5-nitro-3-indolyl, 4,5,6,7-tetrafluoro-3-indolyl, 1-(3,5-difluorobenzyl)-3-indolyl, 1-methyl-2-(4-trifluorophenoxy)-3-indolyl, 1-methyl-2-benzimidazolyl, 5-nitro-2-furyl, 5-hydroxymethyl-2-furyl, 2-furyl, 3-furyl, 5-(2-nitro-4-trifluoromethylphenyl)-2-furyl, 4-ethoxycarbonyl-5-methyl-2-furyl, 5-(2-trifluoromethoxyphenyl)-2-furyl, 5-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-2-furyl, 4-bromo-2-furyl, 5-dimethylamino-2-furyl, 5-bromo-2-furyl, 5-sulfo-2-furyl, 2-benzofuryl, 2-thienyl, 3-thienyl, 3-methyl-2-thienyl, 4-bromo-2-thienyl, 5-bromo-2-thienyl, 5-nitro-2-thienyl, 5-methyl-2-thienyl, 5-(4-methoxyphenyl)-2-thienyl, 4-methyl-2-thienyl, 3-phenoxy-2-thienyl, 5-carboxy-2-thienyl, 2,5-dichloro-3-thienyl, 3-methoxy-2-thienyl, 2-benzothieryl, 3-methyl-2-benzothieryl, 2-bromo-5-chloro-3-benzothieryl, 2-thiazolyl, 2-amino-4-chloro-5-thiazolyl, 2,4-dichloro-5-thiazolyl, 2-diethylamino-5-thiazolyl, 3-methyl-4-nitro-5-isoxazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 6-methyl-2-pyridyl, 3-hydroxy-5-hydroxymethyl-2-methyl-4-pyridyl, 2,6-dichloro-4-pyridyl, 3-chloro-5-

WO 03/014123

6

PCT/EP02/08505

trifluoromethyl-2-pyridyl, 4,6-dimethyl-2-pyridyl, 4-(4-chlorophenyl)-3-pyridyl, 2-chloro-5-methoxy-carbonyl-6-methyl-4-phenyl-3-pyridyl, 2-chloro-3-pyridyl, 6-(3-trifluoromethylphenoxy)-3-pyridyl, 2-(4-chlorophenoxy)-3-pyridyl, 2,4-dimethoxy-5-pyrimidine, 2-quinolinyl, 3-quinolinyl, 4-quinolinyl, 2-chloro-3-quinolinyl, 2-chloro-6-methoxy-3-quinolinyl, 8-hydroxy-2-quinolinyl and 4-isoquinolinyl.

Suitable salts of compounds of the formula 1 are – depending on the substitution – in particular all acid addition salts. Particular mention may be made of the pharmacologically acceptable salts of the inorganic and organic acids customarily used in pharmacy. Those suitable are water-soluble and water-insoluble acid addition salts with acids such as, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, nitric acid, sulfuric acid, acetic acid, citric acid, D-gluconic acid, benzoic acid, 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoic acid, butyric acid, sulfosalicylic acid, maleic acid, lauric acid, malic acid, fumaric acid, succinic acid, oxalic acid, tartaric acid, embonic acid, stearic acid, toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid or 3-hydroxy-2-naphthoic acid, where the acids are employed in the salt preparation in an equimolar ratio or in a ratio differing therefrom, depending on whether the acid is a mono- or polybasic acid and on which salt is desired.

Pharmacologically unacceptable salts, which can be initially obtained, for example, as process products in the preparation of the compounds according to the invention on an industrial scale, are converted into pharmacologically acceptable salts by processes known to the person skilled in the art.

It is known to the person skilled in the art that the compounds according to the invention and their salts can, for example when they are isolated in crystalline form, comprise varying amounts of solvents. The invention therefore also embraces all solvates and, in particular, all hydrates of the compounds of the formula 1, and all solvates and, in particular, all hydrates of the salts of the compounds of the formula 1.

The compounds of the formula 1 have at least one center of chirality in the skeleton. The invention thus provides all feasible enantiomers in any mixing ratio, including the pure enantiomers, which are the preferred subject matter of the invention.

Particular mention may be made of those compounds of the formula 1, where

R1 is hydrogen, 1-4C-alkyl, 3-7C-cycloalkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, 2-4C-alkynyl or fluoro-1-4C-alkyl,

R2 is hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen, 2-4C-alkenyl, 2-4C-alkynyl or fluoro-1-4C-alkyl,

R3 is hydroxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxycarbonyl or the radical -CO-NR31R32,

where

R31 is hydrogen, 1-7C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl and

R32 is hydrogen, 1-7C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl,

or where

WO 03/014123

7

PCT/EP02/08505

R31 and R32 together and including the hydrogen atom to which they are attached are a pyrrolidino, piperidino or morpholino radical,

Arom is a R4-, R5-, R6- and R7- substituted mono- or bicyclic aromatic radical selected from the group consisting of phenyl, furanyl (furyl) and thiophenyl (thienyl),

where

R4 is hydrogen, 1-4C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkylcarbonyl, carboxyl, 1-4C-alkoxycarbonyl, halogen, hydroxyl, trifluoromethyl, 1-4C-alkylcarbonylamino, 1-4C-alkoxycarbonylamino, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxycarbonylamino or sulfonyl,

R5 is hydrogen, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxycarbonyl, halogen, trifluoromethyl or hydroxyl,

R6 is hydrogen or 1-4C-alkyl and

R7 is hydrogen,

X is O (oxygen) or NH,

and their salts.

Compounds which are to be emphasized are those compounds of the formula 1 where

R1 is 1-4C-alkyl,

R2 is 1-4C-alkyl, halogen or fluoro-1-4C-alkyl,

R3 is hydroxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxycarbonyl or the radical -CO-NR31R32,

where

R31 is hydrogen, 1-4C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl and

R32 is 1-4C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl,

or where

R31 and R32 together and including the nitrogen atom to which they are attached are a pyrrolidino, piperidino or morpholino radical,

Arom is R4-, R5-, R6- and R7-substituted phenyl,

where

R4 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

R5 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

R6 is hydrogen or 1-4C-alkyl and

R7 is hydrogen,

X is O (oxygen) or NH,

and their salts.

Particular emphasis is given to compounds of the formula 1 where

R1 is methyl,

R2 is methyl, chlorine or difluoromethyl,

R3 is hydroxymethyl, methoxymethyl, methoxyethoxymethyl, 1-4C-alkoxycarbonyl or the radical -CO-NR31R32,

where

WO 03/014123

8

PCT/EP02/08505

R31 is methyl or ethyl and

R32 is methyl or ethyl,

or where

R31 and R32 together and including the nitrogen atom to which they are attached are a morpholino radical,

Arom is phenyl, 2-methylphenyl, 2-isopropylphenyl, 2,6-dimethylphenyl, 2,6-diisopropylphenyl, 2,4,6-trimethylphenyl or 2,4,6-triisopropylphenyl and

X is O (oxygen) or NH,

and their salts.

Particular emphasis is also given to compounds of the formula 1 where

R1 is 1-4C-alkyl,

R2 is 1-4C-alkyl,

R3 is 1-4C-alkoxycarbonyl or the radical -CO-NR31R32,

where

R31 is 1-4C-alkyl and

R32 is 1-4C-alkyl,

Arom is phenyl and

X is O (oxygen),

and their salts.

Particular emphasis is additionally given to compounds of the formula 1 where

R1 is 1-4C-alkyl,

R2 is 1-4C-alkyl,

R3 is 1-4C-alkoxycarbonyl or the radical -CO-NR31R32,

where

R31 is 1-4C-alkyl and

R32 is 1-4C-alkyl,

Arom is phenyl or 2-methyl-6-ethylphenyl and

X is O (oxygen),

and their salts.

Exemplary compounds according to the invention are for example

2,3-dimethyl-9-phenyl-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]-imidazo[1,2-a]pyridine-6-(*N,N*-dimethyl)carbamide,

2,3-dimethyl-9-(2-ethyl-6-methyl-phenyl)-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]-imidazo[1,2-a]pyridine-6-(*N,N*-

dimethyl)carbamide,

2,3-dimethyl-9-(2-ethyl-6-methyl-phenyl)-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]-imidazo[1,2-a]pyridine-6-(*N,N*-

diethyl)carbamide,

2,3-dimethyl-9-phenyl-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]-imidazo[1,2-a]pyridine-6-(*N,N*-diethyl)carbamide,

ethyl 2,3-dimethyl-9-phenyl-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate,

methyl 2,3-dimethyl-9-phenyl-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate,

WO 03/014123

9

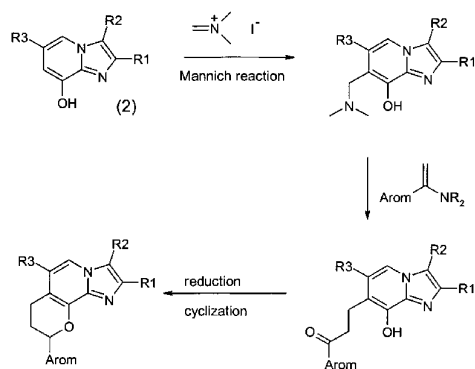
PCT/EP02/08505

ethyl 2,3-dimethyl-9-(2-ethyl-6-methyl-phenyl)-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate and
methyl 2,3-dimethyl-9-(2-ethyl-6-methyl-phenyl)-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate,
and the salts of these compounds.

The compounds according to the invention can be prepared as described in an exemplary manner in the examples below, or starting from appropriate starting materials using analogous process steps (see, for example, US Patent 4,468,400 or WO 95/27714), or as illustrated quite generally in the schemes below.

Scheme 1:

Preparation of compounds 1 where X = O, with any substituents R1, R2, R3 and Arom



The individual process steps are carried out in a manner known per se to the person skilled in the art, for example as described in more detail in WO 95/27714.

Compounds of the formula 1 where X = NH can be obtained according to Scheme 2 below:

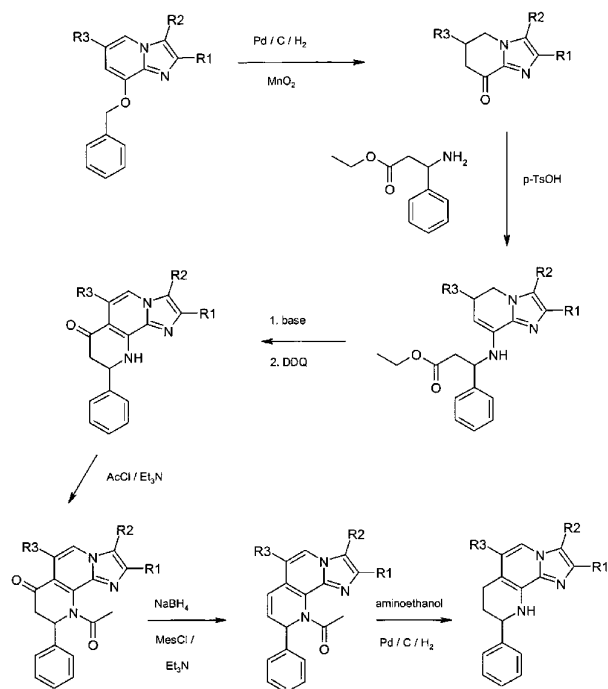
WO 03/014123

10

PCT/EP02/08505

Scheme 2:

Preparation of compounds 1 where X = NH, with any substituents R1, R2, R3 and Arom



The starting materials shown in Schemes 1 and 2 can be prepared, for example, according to the procedures illustrated in Scheme 3 below.

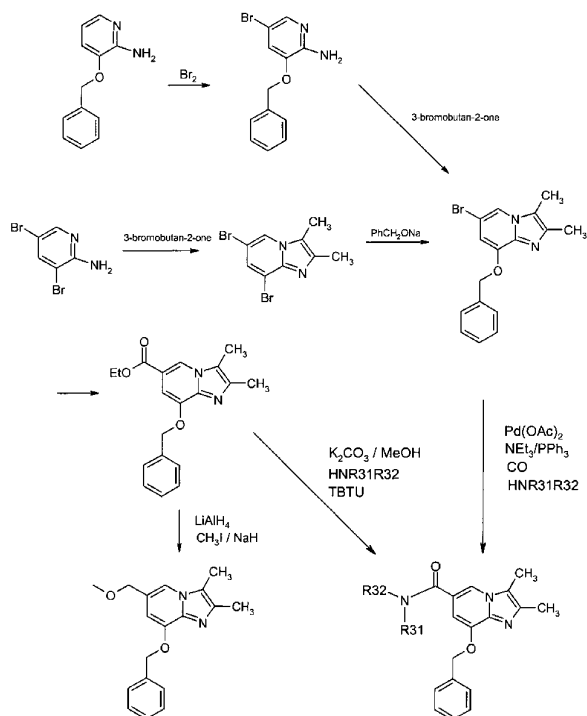
WO 03/014123

11

PCT/EP02/08505

Scheme 3:

Exemplary preparation of the starting materials required for Schemes 1 and 2, here with R1, R2 = methyl and various substituents R3.



The preparation of the 8-benzyloxy-6-bromoimidazopyridines is carried out in a manner known per se to the person skilled in the art. Conversion of the bromine atom into an ethyl ester radical can be effected by various routes, for example using the Heck carbonylation (with Pd(II) , carbon monoxide and ethanol) or by metallation in the 6-position (with lithium or magnesium) and subsequent Grignard reaction. Metallation also offers the option to introduce other desired groups R3 into position 6. Starting

WO 03/014123

12

PCT/EP02/08505

from the ester group, it is possible to introduce further desired groups R₃ into position 6, for example hydroxy-1-4C-alkyl radicals (in particular the hydroxymethyl radical), by reducing the ester radical with lithium aluminum hydride, or 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl radicals (in particular 1-4C-alkoxymethyl radicals) by subsequent etherification as illustrated in Scheme 3.

To obtain the compounds of the formula 2, the 8-benzyloxy compounds prepared according to Scheme 3 have to be debenzylated. The debenzylation/reduction of these 8-benzyloxy compounds is likewise carried out in a manner known per se, for example using hydrogen/Pd(0).

If compounds of the formula 2 where R₃ = -CO-NR₃₁R₃₂ are desired, it is possible to carry out a corresponding derivatization in a manner known per se (conversion of an ester into an amide or direct introduction of the amide radical starting with the 6-bromo compound).

Starting materials with various substituents R₁ and R₂ are known, or they can be prepared in a known manner, analogously to known compounds, for example based on Scheme 3. Alternatively, derivatizations can also be carried out at the stage of the compounds 1. Thus, using compounds where R₂ = H, it is possible to prepare, for example, compounds where R₂ = CH₂OH (by Vilsmaier reaction and subsequent reduction), where R₂ = Cl or Br (by chlorination or bromination), where R₂ = propynyl (from the corresponding bromine compound using the Sonogashira reaction) or where R₂ = alkoxycarbonyl (from the corresponding bromine compound by Heck carbonylation).

The examples below serve to illustrate the invention in more detail without limiting it. Further compounds of the formula 1 whose preparation is not described explicitly can likewise be prepared in an analogous manner or in a manner known per se to the person skilled in the art, using customary process techniques. The compounds named expressly as examples, and the salts of these compounds, are preferred subject matter of the invention. The abbreviation min stands for minute(s), h stands for hour(s) and m.p. stands for melting point.

WO 03/014123

13

PCT/EP02/08505

Examples

End products**1. 2,3-Dimethyl-9-phenyl-7H-8,9-dihydro-pyrano-[2,3-c]-N-(diethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide**

At 25°C, 3 ml of boron trifluoride etherate are added dropwise with stirring to a solution of 1.00 g (2.53 mmol) of 2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-((3-phenyl-3-hydroxypropyl)-N-(diethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamide in dichloromethane. The reaction mixture is stirred at 25°C for another 4 h and then poured into saturated NaHCO₃ solution and extracted repeatedly with dichloromethane. The combined organic phases are concentrated under reduced pressure. The resulting crude product is separated by column chromatography (dichloromethane/methanol: 13/1) and purified. This gives 0.90 g (2.38 mmol) of the title compound as a colorless foam. ¹H-NMR (200MHz, [D₆]-DMSO, 100°C): δ = 1.19 (t, 6 H), 2.17-2.30 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.55-2.69 (m, 1 H), 2.77-2.93 (m, 1 H), 3.42 (dd, 4 H), 5.35 (dd, 1 H), 7.43-7.57 (m, 5 H), 7.73 (s, 1 H).

2. Ethyl 2,3-dimethyl-9-phenyl-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate

In a flame-dried flask set under argon, a solution of ethyl 2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(3'-hydroxy-3'-phenylpropyl)-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate (250 mg, 0.68 mmol) in dichloromethane (15 ml) is treated with an excess of boron trifluoride etherate (1.71 ml, 13.6 mmol). The solution is stirred for 4 hours at ambient temperature. The reaction mixture is quenched at 0 °C by addition of saturated ammonium chloride solution (20 ml). The pH is adjusted to 7 using 6 N sodium hydroxide solution (3 ml). The aqueous phase is extracted with dichloromethane (3 x 20 ml). The combined organic phases are washed with 20 ml of water and dried over sodium sulfate. After evaporation of the solvent the residue (245 mg of a colourless solid) is purified by flash chromatography [silica gel, solvent system: petrol ether/ethyl acetate = 1:1 (v/v)]. The title compound (164 mg, 69 %) is obtained as a colourless solid (melting point 146-147 °C); 99.1 % purity according to HPLC analysis.

3. 2,3-Dimethyl-9-phenyl-7H-8,9-dihydro-pyrano[2,3-c]-imidazo[1,2-a]pyridine-6-(N,N-dimethyl)carbamide

In a flask filled with argon, 2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(3'-hydroxy-3'-phenylpropyl)-imidazo[1,2-a]pyridine-6-(N,N-dimethyl)carbamide (2.00 g, 5.4 mmol) is dissolved in absolute dichloromethane (200 ml). The solution is stirred at ambient temperature and boron trifluoride etherate (1.4 ml, 11 mmol) is added. Gradually, a colourless precipitate is formed coating the wall of the flask. Further portions of boron trifluoride etherate are added after a reaction time of 1 hour (2.8 ml, 22 mmol) and 2 hours (1.4 ml, 11 mmol). After a total reaction time of 5 hours the supernatant solution is poured on cooled saturated ammonium chloride solution (10 ml). The resulting mixture is neutralized at 0 °C

WO 03/014123

14

PCT/EP02/08505

with 2 N sodium hydroxide solution. The phases are separated and the aqueous phase is extracted with dichloromethane (3 x 20 ml). The combined organic phases are washed with water (20 ml) and concentrated by rotevaporation. The remaining solid (800 mg) is washed with acetone (15 ml) and diethyl ether. The title compound (0.46 g, 24 %) is obtained as a colourless solid, melting point 245-247 °C; pure by means of ¹H NMR spectroscopy and HPLC (99.6 %).

Starting materials

A. 6,8-Dibromo-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridine

A mixture of 31.8 g of 2-amino-3,5-dibromopyridine, 22 g of 3-bromo-2-butanone and 350 ml of tetrahydrofuran is heated at reflux for 9 days and the resulting precipitate is filtered off and dried under reduced pressure. The precipitate is then suspended in 1 l of water, and the suspension is adjusted to pH 8 using 6 M aqueous sodium hydroxide solution. The resulting precipitate is filtered off and washed with water. This gives 28 g of the title compound of m.p. above 90°C (sinters).

B. 8-Benzyloxy-6-bromo-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridine

With ice-cooling, 34.8 ml of benzyl alcohol are added dropwise to a suspension of 13.5 g of sodium hydride (60% suspension in paraffin) in 510 ml of dimethylformamide, and the mixture is stirred for 1 h until the evolution of gas has ceased. 51.2 g of 6,8-dibromo-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridine are then introduced in small portions, and the mixture is stirred at room temperature for 40 h. The mixture is then poured into 1 l of ice-water and extracted three times with in each case 100 ml of dichloromethane, the combined organic extracts are washed with saturated aqueous ammonium chloride solution and twice with water and concentrated to dryness under reduced pressure, and the residue is triturated with a little ethyl acetate. The resulting precipitate is filtered off and dried under reduced pressure. This gives 43.2 g of the title compound of m.p. 151-3°C (ethyl acetate).

C. 2,3-Dimethyl-8-benzyloxy-N-(diethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide

7.50 g (22.6 mmol) of 8-benzyloxy-6-bromo-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridine, 0.75 g (3.34 mmol) of palladium-II acetate, 2.63 g (10.02 mmol) of triphenylphosphine and 7.50 ml (53.81 mmol) of triethylamine are suspended in diethylamine (120 ml) and, at 120°C and under a CO pressure of 6 bar, stirred in an autoclave for 16 h. After cooling, the catalyst is filtered off and the crude product is concentrated under reduced pressure and then separated and purified by column chromatography (dichloromethane/methanol: 100/1). This gives 5.58 g (15.88 mmol/70%) of the title compound as colorless crystals of m.p. 146-148°C (acetone/diethyl ether).

WO 03/014123

15

PCT/EP02/08505

D. 2,3-Dimethyl-8-hydroxy-N-(diethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide

At 78°C, 4.30 g (12.2 mmol) of 2,3-dimethyl-8-benzyloxy-N-(diethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide, 5.00 ml (54.0 mmol) of cyclohexa-1,4-diene and 0.43 g (4.04 mmol) of palladium (10% on carbon) are stirred in ethanol (43 ml) for 4 h. The catalyst is then filtered off and the concentrated residue is triturated with acetone. This gives 2.50 g (9.57 mmol/78 %) of the title compound as colorless crystals of m.p. 215-218 °C (acetone/decomposition).

E. 2,3-Dimethyl-7-dimethylaminomethyl-8-hydroxy-N-(diethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide

With stirring, 1.75 g (9.26 mmol) of N,N-dimethylmethyleammonium iodide are added a little at a time to a solution of 2.20 g (8.42 mmol) of 2,3-dimethyl-8-hydroxy-N-(diethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide in dichloromethane (100 ml). The mixture is stirred for another 16 h, and the reaction is then stopped by addition of sodium bicarbonate. The mixture is then extracted repeatedly with dichloromethane. The combined organic phases are washed with a little water and concentrated under reduced pressure. This gives 2.60 g (8.17 mmol / 97 %) of the title compound as a colorless foam.

¹H-NMR (200MHz, [d₆]-DMSO): δ = 1.13 (t, 6 H), 2.32 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.41 (m, 4 H), 6.38 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H).

F. 2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-((3-phenyl-3-oxo)propanyl)-N-(diethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide

At 80°C, 2.40 g (7.50 mmol) of 2,3-dimethyl-7-dimethylaminomethyl-8-hydroxy-N-(diethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide, dissolved in toluene, (35.0 ml), are added dropwise with stirring to a solution of 4.50 g (10.0 mmol) of 1-phenyl-1-N-morpholinostyrene in toluene (35.0 ml) and the mixture is then stirred at 90°C for another 1 h. The cooled reaction mixture is concentrated under reduced pressure and the crude product is separated and purified by column chromatography (dichloromethane/methanol: 13/1). This gives 1.60 g (4.07 mmol / 54 %) of the title compound as colorless crystals of m.p. 218-220°C (acetone / decomposition).

G. 2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-((3-phenyl-3-hydroxy)propanyl)-N-(diethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide

0.31 g (8.20 mmol) of sodium borohydride is added a little at a time and with stirring to 1.40 g (3.55 mmol) of 2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-((3-phenyl-3-oxo)propanyl)-N-(diethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide dissolved in dichloromethane (30 ml). The reaction mixture is stirred for another 30 min and then concentrated under reduced pressure, and saturated ammonium chloride solution is added. The mixture is then extracted repeatedly with dichloromethane. The combined organic phases are concentrated under reduced pressure. The resulting crude product is separated and purified by column

WO 03/014123

16

PCT/EP02/08505

chromatography (dichloromethane/methanol: 13/1). This gives 1.23 g (3.10 mmol / 88 %) of the title compound as colorless crystals of m.p. 210-213°C (dichloromethane / decomposition).

WO 03/014123

17

PCT/EP02/08505

H. Ethyl 8-O-benzyl-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate

In a Teflon-coated steel autoclave 8-benzyl-6-bromo-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridine (4.0 g, 12 mmol), palladium acetate (400 mg, 1.78 mmol), triphenylphosphine (1.33 g, 5.1 mmol), and triethylamine (10 ml) are dissolved in ethanol (50 ml). The autoclave is purged with carbon monoxide, pressurized to 5 bar, and heated to 100 °C for 16 hours. The reaction mixture is concentrated by rotevaporation and purified by flash chromatography (silica gel, solvent system: ethyl acetate). The crystalline solid is further purified by washing with diethyl ether. Colourless needles of the title compound (2.37 g, 61 %) are obtained which show a melting point of 140-141 °C. Concentration of the mother liquor yields further 1.1 g (28 %) of the title compound.

I. Ethyl 2,3-dimethyl-8-hydroxy-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate

In an inert atmosphere, ethyl 8-O-benzyl-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate (8.14 g, 25.1 mmol) is dissolved in 80 ml of ethanol. The solution is treated with 1,4-cyclohexadiene (11.9 ml, 126 mmol) and 10 % palladium on charcoal (0.8 g). The reaction mixture is heated to 80 °C and stirred at this temperature for 18 hours. The solution is cooled to ambient temperature, 10 g of silica gel are added, and the solvent is evaporated. The residue is added on a column filled with silica gel. Elution with a mixture of dichloromethane and methanol [15:1 (v/v)] yields the title compound (4.73 g, 80 %); pure by means of ¹H NMR spectroscopy. The colourless solid shows a melting point of 241 °C (decomp.).

J. Ethyl 2,3-dimethyl-7-(*N,N*-dimethylaminomethyl)-8-hydroxy-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate

Over a period of 30 minutes, *N,N*-dimethylmethyleammonium iodide (Eschenmoser's salt, 435 mg, 2.35 mmol) is added to a solution of ethyl 2,3-dimethyl-8-hydroxy-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate (500 mg, 2.14 mmol) in 15 ml of dichloromethane. The reaction mixture is stirred for 2.5 hours at ambient temperature and the formation of a colourless precipitate is observed. 20 ml portions of saturated sodium hydrogencarbonate solution and dichloromethane are added to the reaction mixture. The aqueous phase is extracted with dichloromethane (3 x 20 ml). The combined organic phases are washed with water (20 ml), dried over sodium sulfate, and evaporated to dryness. The title compound (578 mg, 93 %) is isolated as a greenish foam containing traces of impurities. — ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.41 (t, 3 H), 2.40 (s, 12 H), 4.19 (s, 2 H), 4.37 (q, 2 H), 8.04 (s, 1 H).

K. Ethyl 2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(3'-oxo-3'-phenylpropyl)-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate

In a flame-dried flask under argon, ethyl 2,3-dimethyl-7-(*N,N*-dimethylaminomethyl)-8-hydroxy-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate (1.17 g, 4.0 mmol) and pyrrolidine enamine (1.06 g, 5.2 mmol, preparation according to W. A. White, H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 213-214) are dissolved

WO 03/014123

18

PCT/EP02/08505

in absolute toluene (20 ml). The solution is heated to 100 °C. After 40 minutes the reaction mixture is evaporated to dryness. The crude product (1.89 g of a red solid) is purified by flash chromatography [silica gel, solvent system: dichloromethane/methanol = 15:1 (v/v)]. The title compound (1.23 g, 84 %) is obtained as a brownish foam (90 % purity according to ¹H NMR analysis). – ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.39 (t, 3 H), 2.39 (s, 6 H), 3.46 (m_o, 4 H), 4.39 (q, 2 H), 7.46 (m_o, 3 H), 8.03 (d, 2 H), 8.10 (s, 1 H).

L. Ethyl 2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(3'-hydroxy-3'-phenylpropyl)-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate

A solution of ethyl 2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(3'-oxo-3'-phenylpropyl)-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate (714 mg, 1.95 mmol) in ethanol (20 ml) is treated with sodium borohydride (74 mg, 1.95 mmol). The reaction mixture is stirred for 2.75 hours at ambient temperature. At 0 °C saturated ammonium chloride solution (20 ml) is added. The solution is evaporated until most of the ethanol has been removed and is extracted with dichloromethane (3 x 20 ml). The combined organic phases are dried over sodium sulfate and are evaporated to dryness. A brownish foam (692 mg) is obtained which is purified by flash chromatography [silica gel, solvent system: dichloromethane/methanol = 15:1 (v/v)]. The title compound (540 mg, 75 %) is isolated as an almost colourless foam, 90 % purity according to ¹H NMR analysis. – ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.40 (t, 3 H), 2.13 (m_o, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 3.26 (m_o, 1 H), 3.50 (m_o, 1 H), 4.39 (q, 2 H), 4.61 (dd, 1 H), 7.24 (m_o, 5 H), 7.95 (s, 1 H).

M. 8-O-Benzyl-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-(N,N-dimethyl)carbamide

8-Benzyloxy-6-bromo-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridine (13.5 g, 40 mmol), dimethyl amine (2 M solution in THF, 200 ml, 400 mmol), palladium acetate (1.4 g, 6 mmol), and triphenylphosphine (6.2 g, 23 mmol) are added into an autoclave. The system is pressurized with carbon monoxide (6 bar) and is heated to 120 °C for 20 hours. The yellow-brown solution is concentrated by rotevaporation. 100 ml portions of water and dichloromethane are added to the residue. The aqueous phase is extracted with dichloromethane (3 x 20 ml). The combined organic phases are washed with water (2 x 20 ml) and evaporated to dryness. The crude product is purified by flash chromatography (silica gel, solvent system: dichloromethane). The title compound is isolated as a yellow-brown solid, melting point 160-161 °C. Traces of impurities are visible in the ¹H NMR spectrum.

N. 2,3-Dimethyl-8-hydroxy-imidazo[1,2-a]pyridine-6-(N,N-dimethyl)carbamide

In an inert atmosphere, 8-O-benzyl-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-(N,N-dimethyl)carbamide (13.0 g, 40 mmol) is dissolved in 200 ml of ethanol. The solution is treated with 1,4-cyclohexadiene (30.0 ml, 317 mmol) and 10 % palladium on charcoal (1.3 g). The reaction mixture is heated to 80 °C and stirred at this temperature for 3 hours. Another portion of palladium catalyst (500 mg) and 1,4-cyclohexadiene (10 ml, 106 mmol) is added and the solution is refluxed for 18 hours. The reaction mixture is cooled to ambient temperature and the precipitate is dissolved by addition of

WO 03/014123

19

PCT/EP02/08505

dichloromethane (150 ml). The catalyst is removed by filtration and the filtrate is concentrated by rotavaporation. The yellow residue is washed with acetone and diethyl ether and dried. The title compound (6.2 g, 66 %) is obtained as a spectroscopically pure colourless solid. — ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 2.31 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.99 (s, 6 H), 6.42 (d, 1 H), 7.80 (d, 1 H).

O. 2,3-Dimethyl-7-(*N,N*-dimethylaminomethyl)-8-hydroxy-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-(*N,N*-dimethyl)carbamide

Over a period of 30 minutes, *N,N*-dimethylmethyleammonium iodide (Eschenmoser's salt, 5.6 g, 30 mmol) is added to a solution of 2,3-dimethyl-8-hydroxy-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-(*N,N*-dimethyl)carbamide (5.5 g, 24 mmol) in 100 ml of dichloromethane. The reaction mixture is stirred for 70 minutes at ambient temperature and the formation of a yellow precipitate is observed. It is then poured on 50 ml of cooled saturated sodium hydrogencarbonate solution. The aqueous phase is extracted with dichloromethane (6 x 20 ml). The combined organic phases are washed with water (30 ml), dried over sodium sulfate, and evaporated to dryness. The title compound (6.5 g, 95 %) is isolated as a spectroscopically pure colourless solid, melting point 210 °C (decomp.).

P. 2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(3'-oxo-3'-phenylpropyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-(*N,N*-dimethyl)carbamide

In a flame-dried flask under argon, 2,3-dimethyl-7-(*N,N*-dimethylaminomethyl)-8-hydroxy-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-(*N,N*-dimethyl)carbamide (3.2 g, 11 mmol) and pyrrolidine enamine (3.1 g, 18 mmol, preparation according to W. A. White, H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 213-214) are dissolved in absolute toluene (50 ml). The solution is heated to 105 °C. After 15 minutes the reaction mixture is cooled to 0 °C and poured on a mixture of ice water (50 ml) and dichloromethane (50 ml). The brown organic phase is removed and the aqueous phase is extracted with dichloromethane. The combined organic phases are washed with water (20 ml), dried over sodium sulfate, and evaporated to dryness. The crude product (5 g of a brown solid) is purified by flash chromatography [silica gel, solvent system: dichloromethane]. The title compound (3.2 g, 79 %) is obtained as a brownish foam. Traces of impurities are visible in the ¹H NMR spectrum of this compound. — ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 2.32 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.82 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 3.21 (m, 2 H), 7.59 (m, 3 H), 7.95 (d, 2 H), 7.99 (s, 1 H).

Q. 2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(3'-hydroxy-3'-phenylpropyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-(*N,N*-dimethyl)carbamide

Over a period of 20 minutes, sodium borohydride (0.40 g, 10.6 mmol) is added to a solution of 2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(3'-oxo-3'-phenylpropyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-(*N,N*-dimethyl)carbamide (3.10 g, 8.5 mmol) in methanol (30 ml). The reaction mixture is stirred for 40 minutes at ambient temperature. Another portion of sodium borohydride (0.10 g, 2.6 mmol) is added and the solution is stirred for another 30 min. The reaction mixture is then poured on a mixture of saturated ammonium chloride

WO 03/014123

20

PCT/EP02/08505

solution (50 ml), ice (20 g), and dichloromethane (100 ml). The phases are separated and the aqueous phase is extracted with dichloromethane (3 x 20 ml). The combined organic phases are washed with saturated ammonium chloride solution (2 x 20 ml) and water (2 x 20 ml), dried over sodium sulfate, and evaporated to dryness. The residue is treated with acetone (12 ml). A colourless precipitate is formed which is washed with acetone and diethylether and dried. The title compound (2.10 g, 67 %) is isolated as a colourless solid (m. p. 148-150 °C); pure by means of ¹H NMR spectroscopy. The mother liquor (0.8 g) is purified by flash chromatography. [silica gel, solvent system: dichloromethane/isopropanol = 20:1 (v/v)] yielding another 0.29 g (9 %) of the title compound.

WO 03/014123

21

PCT/EP02/08505

Commercial utility

The compounds of the formula 1 and their salts have valuable pharmacological properties which make them commercially utilizable. In particular, they exhibit marked inhibition of gastric acid secretion and an excellent gastric and intestinal protective action in warm-blooded animals, in particular humans. In this connection, the compounds according to the invention are distinguished by a high selectivity of action, an advantageous duration of action, a particularly good enteral activity, the absence of significant side effects and a large therapeutic range.

"Gastric and intestinal protection" in this connection is understood as meaning the prevention and treatment of gastrointestinal diseases, in particular of gastrointestinal inflammatory diseases and lesions (such as, for example, gastric ulcer, duodenal ulcer, gastritis, hyperacidic or medicament-related functional dyspepsia), which can be caused, for example, by microorganisms (e.g. *Helicobacter pylori*), bacterial toxins, medicaments (e.g. certain antiinflammatories and antirheumatics), chemicals (e.g. ethanol), gastric acid or stress situations.

In their excellent properties, the compounds according to the invention surprisingly prove to be clearly superior to the compounds known from the prior art in various models in which the antiulcerogenic and the antisecretory properties are determined. On account of these properties, the compounds of the formula 1 and their pharmacologically acceptable salts are outstandingly suitable for use in human and veterinary medicine, where they are used, in particular, for the treatment and/or prophylaxis of disorders of the stomach and/or intestine.

A further subject of the invention are therefore the compounds according to the invention for use in the treatment and/or prophylaxis of the abovementioned diseases.

The invention likewise includes the use of the compounds according to the invention for the production of medicaments which are employed for the treatment and/or prophylaxis of the abovementioned diseases.

The invention furthermore includes the use of the compounds according to the invention for the treatment and/or prophylaxis of the abovementioned diseases.

A further subject of the invention are medicaments which comprise one or more compounds of the formula 1 and/or their pharmacologically acceptable salts.

The medicaments are prepared by processes which are known per se and familiar to the person skilled in the art. As medicaments, the pharmacologically active compounds according to the invention (= active compounds) are either employed as such, or preferably in combination with suitable pharmaceutical auxiliaries or excipients in the form of tablets, coated tablets, capsules, suppositories, patches (e.g. as TTS), emulsions, suspensions or solutions, the active compound content

WO 03/014123

22

PCT/EP02/08505

advantageously being between 0.1 and 95% and it being possible to obtain a pharmaceutical administration form exactly adapted to the active compound and/or to the desired onset and/or duration of action (e.g. a sustained-release form or an enteric form) by means of the appropriate selection of the auxiliaries and excipients.

The auxiliaries and excipients which are suitable for the desired pharmaceutical formulations are known to the person skilled in the art on the basis of his/her expert knowledge. In addition to solvents, gel-forming agents, suppository bases, tablet auxiliaries and other active compound excipients, it is possible to use, for example, antioxidants, dispersants, emulsifiers, antifoams, flavor corrigents, preservatives, solubilizers, colorants or, in particular, permeation promoters and complexing agents (e.g. cyclodextrins).

The active compounds can be administered orally, parenterally or percutaneously.

In general, it has proven advantageous in human medicine to administer the active compound(s) in the case of oral administration in a daily dose of approximately 0.01 to approximately 20, preferably 0.05 to 5, in particular 0.1 to 1.5, mg/kg of body weight, if appropriate in the form of several, preferably 1 to 4, individual doses to achieve the desired result. In the case of a parenteral treatment, similar or (in particular in the case of the intravenous administration of the active compounds), as a rule, lower doses can be used. The establishment of the optimal dose and manner of administration of the active compounds necessary in each case can easily be carried out by any person skilled in the art on the basis of his/her expert knowledge.

If the compounds according to the invention and/or their salts are to be used for the treatment of the abovementioned diseases, the pharmaceutical preparations can also contain one or more pharmacologically active constituents of other groups of medicaments, for example: tranquilizers (for example from the group of the benzodiazepines, for example diazepam), spasmolytics (for example, biletanerin or camylofine), anticholinergics (for example, oxyphenyclimine or phencarbamide), local anesthetics, (for example, tetracaine or procaine), and, if appropriate, also enzymes, vitamins or amino acids.

To be emphasized in this connection is in particular the combination of the compounds according to the invention with pharmaceuticals which inhibit acid secretion, such as, for example, H₂ blockers (e.g. cimetidine, ranitidine), H⁺/K⁺ ATPase inhibitors (e.g. omeprazole, pantoprazole), or further with so-called peripheral anticholinergics (e.g. pirenzepine, telenzepine) and with gastrin antagonists with the aim of increasing the principal action in an additive or super-additive sense and/or of eliminating or of decreasing the side effects, or further the combination with antibacterially active substances (such as, for example, cephalosporins, tetracyclines, penicillins, macrolides, nitroimidazoles or alternatively bismuth salts) for the control of *Helicobacter pylori*. Suitable antibacterial co-components which may be mentioned are, for example, mezlocillin, ampicillin, amoxicillin, cefalothin, cefoxitin, cefotaxime,

WO 03/014123

23

PCT/EP02/08505

imipenem, gentamycin, amikacin, erythromycin, ciprofloxacin, metronidazole, clarithromycin, azithromycin and combinations thereof (for example clarithromycin + metronidazole).

WO 03/014123

24

PCT/EP02/08505

Pharmacology

The excellent gastric protective action and the gastric acid secretion-inhibiting action of the compounds according to the invention can be demonstrated in investigations on animal experimental models. The compounds according to the invention investigated in the model mentioned below have been provided with numbers which correspond to the numbers of these compounds in the examples.

Testing of the secretion-inhibiting action on the perfused rat stomach

In Table A which follows, the influence of the compounds according to the invention on the pentagastrin-stimulated acid secretion of the perfused rat stomach after intraduodenal administration in vivo is shown.

Table A

No.	Dose ($\mu\text{mol/kg}$) i.d.	Inhibition of acid secretion (%)
1	3.0	100
2	3.0	100
3	3.0	100

Methodology

The abdomen of anesthetized rats (CD rat, female, 200-250 g; 1.5 g/kg i.m. urethane) was opened after tracheotomy by a median upper abdominal incision and a PVC catheter was fixed transorally in the esophagus and another via the pylorus such that the ends of the tubes just projected into the gastric lumen. The catheter leading from the pylorus led outward into the right abdominal wall through a side opening.

After thorough rinsing (about 50-100 ml), warm (37°C) physiological NaCl solution was continuously passed through the stomach (0.5 ml/min, pH 6.8-6.9; Braun-Unita I). The pH (pH meter 632, glass electrode EA 147; ϕ = 5 mm, Metrohm) and, by titration with a freshly prepared 0.01N NaOH solution to pH 7 (Dosimat 665 Metrohm), the secreted HCl were determined in the effluent in each case collected at an interval of 15 minutes.

The gastric secretion was stimulated by continuous infusion of 1 $\mu\text{g/kg}$ (= 1.65 ml/h) of i.v. pentagastrin (left femoral vein) about 30 min after the end of the operation (i.e. after determination of 2 preliminary fractions). The substances to be tested were administered intraduodenally in a 2.5 ml/kg liquid volume 60 min after the start of the continuous pentagastrin infusion.

WO 03/014123

25

PCT/EP02/08505

The body temperature of the animals was kept at a constant 37.8-38°C by infrared irradiation and heat pads (automatic, stepless control by means of a rectal temperature sensor).

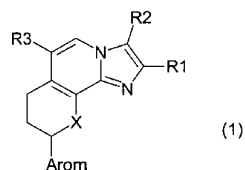
WO 03/014123

26

PCT/EP02/08505

Claims

1. A compound of the formula 1,



where

R1 is hydrogen, 1-4C-alkyl, 3-7C-cycloalkyl, 3-7C-cycloalkyl-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxycarbonyl, 2-4C-alkenyl, 2-4C-alkynyl, fluoro-1-4C-alkyl or hydroxy-1-4C-alkyl,

R2 is hydrogen, 1-4C-alkyl, 3-7C-cycloalkyl, 3-7C-cycloalkyl-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxycarbonyl, hydroxy-1-4C-alkyl, halogen, 2-4C-alkenyl, 2-4C-alkynyl, fluoro-1-4C-alkyl or cyanomethyl,

R3 is hydroxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxycarbonyl, fluoro-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl or the radical -CO-NR31R32,

where

R31 is hydrogen, 1-7C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl and

R32 is hydrogen, 1-7C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl,

or where

R31 and R32 together and including the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidino, piperidino or morpholino radical,

Arom is a R4-, R5-, R6- and R7-substituted mono- or bicyclic aromatic radical selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, 1,2,3-triazolyl, indolyl, benzimidazolyl, furanyl (furyl), benzofuranyl (benzofuryl), thiophenyl (thienyl), benzothiophenyl (benzothieryl), thiazolyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl and isoquinolinyl,

where

R4 is hydrogen, 1-4C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 2-4C-alkenyloxy, 1-4C-alkylcarbonyl, carboxyl, 1-4C-alkoxycarbonyl, carboxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl, halogen, hydroxyl, aryl, aryl-1-4C-alkyl, aryloxy, aryl-1-4C-alkoxy, trifluoromethyl, nitro, amino, mono- or di-1-4C-alkylamino, 1-4C-alkylcarbonylamino, 1-4C-alkoxycarbonylamino, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxycarbonylamino or sulfonyl,

R5 is hydrogen, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxycarbonyl, halogen, trifluoromethyl or hydroxyl,

R6 is hydrogen, 1-4C-alkyl or halogen and

R7 is hydrogen, 1-4C-alkyl or halogen,

where

WO 03/014123

27

PCT/EP02/08505

aryl is phenyl or substituted phenyl having one, two or three identical or different substituents from the group consisting of 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, carboxyl, 1-4C-alkoxycarbonyl, halogen, trifluoromethyl, nitro, trifluoromethoxy, hydroxyl and cyano,

X is O (oxygen) or NH,
and its salts.

2. A compound of the formula 1 as claimed in claim 1, where

R1 is hydrogen, 1-4C-alkyl, 3-7C-cycloalkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, 2-4C-alkynyl or fluoro-1-4C-alkyl,

R2 is hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen, 2-4C-alkenyl, 2-4C-alkynyl or fluoro-1-4C-alkyl,

R3 is hydroxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxycarbonyl or the radical -CO-NR31R32,

where

R31 is hydrogen, 1-7C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl and

R32 is hydrogen, 1-7C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl,

or where

R31 and R32 together and including the hydrogen atom to which they are attached are a pyrrolidino, piperidino or morpholino radical,

Arom is a R4-, R5-, R6- and R7-substituted mono- or bicyclic aromatic radical selected from the group consisting of phenyl, furanyl (furyl) and thiophenyl (thienyl),

where

R4 is hydrogen, 1-4C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkylcarbonyl, carboxyl, 1-4C-alkoxycarbonyl, halogen, hydroxyl, trifluoromethyl, 1-4C-alkylcarbonylamino, 1-4C-alkoxycarbonylamino, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxycarbonylamino or sulfonyl,

R5 is hydrogen, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxycarbonyl, halogen, trifluoromethyl or hydroxyl,

R6 is hydrogen or 1-4C-alkyl and

R7 is hydrogen,

X is O (oxygen) or NH,
and its salts.

3. A compound of the formula 1 as claimed in claim 1, where

R1 is 1-4C-alkyl,

R2 is 1-4C-alkyl, halogen or fluoro-1-4C-alkyl,

R3 is hydroxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxycarbonyl or the radical -CO-NR31R32,

where

R31 is hydrogen, 1-4C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl and

R32 is 1-4C-alkyl, hydroxy-1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl,

or where

WO 03/014123

28

PCT/EP02/08505

R31 and R32 together and including the nitrogen atom to which they are attached are a pyrrolidino, piperidino or morpholino radical,
Arom is R4-, R5-, R6- and R7-substituted phenyl,

where

R4 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

R5 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

R6 is hydrogen or 1-4C-alkyl and

R7 is hydrogen,

X is O (oxygen) or NH,
and its salts.

4. A compound of the formula 1 as claimed in claim 1, where

R1 is methyl,

R2 is methyl, chlorine or difluoromethyl,

R3 is hydroxymethyl, methoxymethyl, methoxyethoxymethyl, 1-4C-alkoxycarbonyl or the radical -CO-NR31R32,

where

R31 is methyl or ethyl and

R32 is methyl or ethyl,

or where

R31 and R32 together and including the nitrogen atom to which they are attached are a morpholino radical,

Arom is phenyl, 2-methylphenyl, 2-isopropylphenyl, 2,6-dimethylphenyl, 2,6-diisopropylphenyl, 2,4,6-trimethylphenyl or 2,4,6-trisopropylphenyl and

X is O (oxygen) or NH,
and its salts.

5. A compound of the formula 1 as claimed in claim 1, where

R1 is 1-4C-alkyl,

R2 is 1-4C-alkyl,

R3 is 1-4C-alkoxycarbonyl or the radical -CO-NR31R32,

where

R31 is 1-4C-alkyl and

R32 is 1-4C-alkyl,

Arom is phenyl and

X is O (oxygen),
and its salts.

6. A compound of the formula 1 as claimed in claim 1, where

R1 is 1-4C-alkyl,

R2 is 1-4C-alkyl,

WO 03/014123

29

PCT/EP02/08505

R3 is 1-4C-alkoxycarbonyl or the radical -CO-NR₃₁R₃₂,
where

R₃₁ is 1-4C-alkyl and

R₃₂ is 1-4C-alkyl,

Arom is phenyl or 2-methyl-6-ethylphenyl and

X is O (oxygen),

and its salts.

7. A medicament comprising a compound as claimed in claim 1 and/or a pharmacologically acceptable salt thereof together with customary pharmaceutical auxiliaries and/or excipients.
8. The use of a compound as claimed in claim 1 and its pharmacologically acceptable salts for the prevention and treatment of gastrointestinal disorders.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		National Application No. PCT/EP 02/08505
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D491/14 A61K31/415 A61P1/04 //(C07D491/14, 311:00, 235:00, 221:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 54188 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ; SENN BILFINGER JOERG (DE)) 3 December 1998 (1998-12-03) page 24 -page 25; table 1	1,6
X	WO 98 42707 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ; GRUNDLER GERHARD (DE); SENN BILFINGER) 1 October 1998 (1998-10-01) page 31 -page 32; table 1	1,6
X	US 4 468 400 A (GOLD ELIJAH H ET AL) 28 August 1984 (1984-08-28) column 6, line 44 -column 7, line 6; example 1 --- -/--	1,6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed **T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 September 2002		Date of mailing of the international search report 24/09/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 LV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-2016		Authorized officer Goss, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/08505

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 27714 A (ASTRA AB ;BRIVING CARIN BIRGITTA (SE); NORDBERG MATS PETER (SE); S) 19 October 1995 (1995-10-19) page 39 -page 43; claim 1; table 1	1,6
X	KAMINSKI J J ET AL: "Antiulcer Agents. 4. Conformational Considerations and the Antiulcer Activity of Substituted Imidazo[1,2-a]pyridines and Related Analogues" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 32, no. 8, 1989, pages 1686-1700, XP002160711 ISSN: 0022-2623 abstract page 1693, left-hand column -page 1693, right-hand column	1,6
X	KAMINSKI J J ET AL: "ANTIULCER AGENTS. 5. INHIBITION OF GASTRIC H ⁺ /K ⁺ -ATPASE BY SUBSTITUTED IMIDAZOL[1,2-A] PYRIDINES AND RELATED ANALOGUES AND ITS IMPLICATION IN MODELING THE HIGH AFFINITY POTASSIUM ION BINDING SITE OF THE GASTRIC PROTON PUMP ENZYME" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, 1991, pages 533-541, XP000919185 ISSN: 0022-2623 page 540, left-hand column -page 541, left-hand column; example 4	1,6

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1993)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No.
 PCT/EP 02/08505

PC17ET 02/08503

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9854188	A	03-12-1998	AU 736767 B2	02-08-2001
			AU 7915498 A	30-12-1998
			BR 9809185 A	01-08-2000
			CN 1257505 T	21-06-2000
			WO 9854188 A1	03-12-1998
			EP 0984969 A1	15-03-2000
			JP 2001526703 T	18-12-2001
			US 6160119 A	12-12-2000
			ZA 9804463 A	30-11-1998
WO 9842707	A	01-10-1998	AU 740578 B2	08-11-2001
			AU 7520898 A	20-10-1998
			BG 103696 A	30-06-2000
			BR 9807883 A	22-02-2000
			CN 1251102 T	19-04-2000
			EE 9900450 A	17-04-2000
			WO 9842707 A1	01-10-1998
			EP 0971922 A1	19-01-2000
			HR 980147 A1	28-02-1999
			HU 0001555 A2	28-11-2000
			JP 2001518098 T	09-10-2001
			NO 994584 A	23-11-1999
			NZ 337325 A	29-06-2001
			PL 335699 A1	08-05-2000
			SK 129799 A3	16-05-2000
			TR 9902257 T2	21-12-1999
			US 6197783 B1	06-03-2001
US 4468400	A	28-08-1984	NONE	
WO 9527714	A	19-10-1995	AU 2270695 A	30-10-1995
			WO 9527714 A1	19-10-1995
			ZA 9502860 A	12-01-1996

フロントページの続き

テフロン

(74)代理人 230100044

弁護士 ラインハルト・アインゼル

(72)発明者 ベーター ヤン ツィーマーマン

ドイツ連邦共和国 ラードルフツェル ツーム レルヒェンタール 4 3 / 1

(72)発明者 ヴォルフガング - アレクサンダー ジモン

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ シューベルトシュトラッセ 1 7

(72)発明者 シュテファン ポスティウス

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ アウシュトラッセ 4 ベー

(72)発明者 ヴォルフガング クローマー

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ヒンターハウザーシュトラッセ 5

(72)発明者 ヴィルム プアー

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ツム キルヒェンヴァルト 7

(72)発明者 イェルク ゼン - ビルフィンガー

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ゼンティスシュトラッセ 7

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC07 DD02 DD08 EE02 EE03 FF02 FF03 FF05

GG01 HH01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA68 ZC02