



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4793/86

(22) Indleveringsdag: 08 okt 1986

(41) Alm. tilgængelig: 10 apr 1987

(44) Fremlagt: 08 jul 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 09 okt 1985 AT 2919/85

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 471/04
 //(C 07 D 471/04
 C 07 D 221:00
 C 07 D 235:00)

(71) Ansøger: *Chemisch-Pharmazeutische Forschungsgesellschaft m.b.H.; St. Peter-Strasse 25; A-4021 Linz, AT

(72) Opfinder: Dieter *Binder; AT, Franz *Rovensky; AT

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) 2-(3-Methoxy-5-methyl-thio- eller -sulfinyl-2-thienyl)1H-imidazo(4,5-c)pyridin og salte deraf, fremgangs-
 måde til fremstilling deraf samt farmaceutiske præparater indeholdende sådanne forbindelser

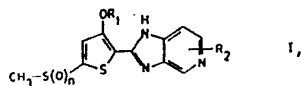
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 5380/84 (161076)

(57) Sammendrag:

4793-86

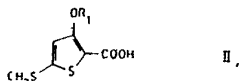
2-(2-thienyl)-imidazo(4,5-c)pyridinderivater med den



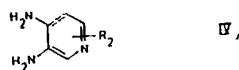
hvor

R₁ er lavere alkylR₂ er hydrogen eller methyl, og

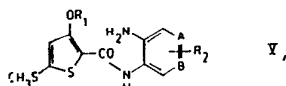
n betyder 0 eller 1, og deres farmaceutisk anvendelige syre-
 additionssalte. forbindelsen kan fremstilles ved at et
 thiophencarboxylsyrederivat



omdannes til syrechloridet, som omsættes med en diamino-
 pyridin



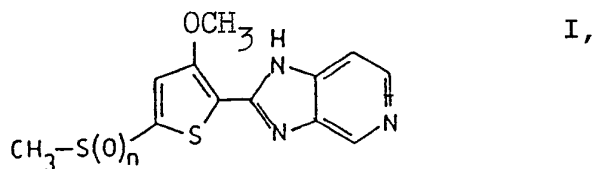
til dannelsen af en isomerblanding, består af amider med den
 almene formel



hvor det ene af symbolerne A og B betyder =N- og det
 andet betyder en =CH- ringdel af en pyridinring, og over-
 fører de frie baser i blandingen til deres hydrochlorider,
 og ringslutter disse ved hjælp af afvandsmidler under
 dannelse af en imidazolring. Forbindelserne og deres
 salte har værdifulde farmakologiske egenskaber, og især
 en positiv inotrop virkning på hjertet, og de kan anvendes
 i lægemidler til behandling af hjerte- og kredsløbsygdom-
 me, især af myocardiinsufficiens.

Opfindelsen angår de hidtil ukendte forbindelser 2-(3-methoxy-5-methyl-thio- eller -sulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin med formlen

5



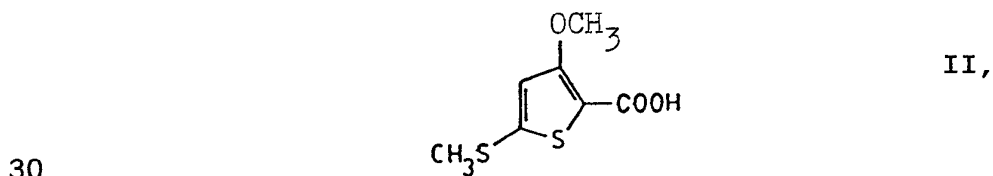
10 hvori

n er 0 eller 1,

og syreadditionssalte af forbindelsen med den almene formel I, som er farmaceutisk anvendelige, en fremgangsmåde til deres fremstilling og farmaceutiske præparater, som indeholder disse forbindelser.

Imidazopyridinderivatet med formlen I og dets salte fremstilles ifølge opfindelsen ved i og for sig kendte metoder. Forbindelserne med formlen I fremstilles ifølge opfindelsen ved en fremgangsmåde, der er ejendommelig ved, at

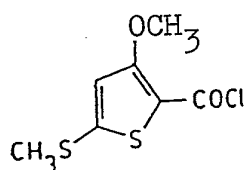
25 a) thiophencarboxylsyrederivatet med formlen



30

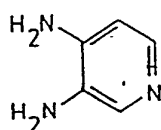
eller dets salt, ved reaktion med et uorganisk syrechlorid omdannes til et thiophencarboxylsyrechlorid med formlen

35



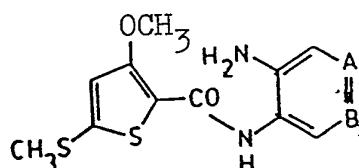
III,

som omsættes med en diaminopyridin med formlen



IV,

til dannelse af en isomerblanding, som består af amider med formlen



V,

hvor det ene af symbolerne A og B betyder =N- og det andet betyder en =CH-ringdel af en pyridinring, hvorpå man overfører de frie baser i den opnåede isomerblanding til deres hydrochlorider og ringslutter disse ved hjælp af afvandingsmidler under dannelse af en imidazolring, hvorefter man

b) i påkommende tilfælde omdanner en på denne måde fremstillet forbindelse med den almene formel I, hvori n betyder 0, ved behandling med organiske persyrer eller hydrogenperoxid, til en forbindelse med den almene formel I, hvori n er 1, hvorefter man

c) om ønsket overfører en i fremgangsmådetrin a) eller b) opnået forbindelse med den almene formel I, eller et farmaceutisk ikke anvendeligt salt deraf til et farmaceutisk

anvendeligt additionssalt ved reaktion med uorganiske eller organiske syrer.

5 Fremstillingen af thiophencarboxylsyrechlorider med den almene formel III i fremgangsmådetrin a) sker hensigtsmæssigt ved omsætning af en thiophencarboxylsyre med den almene formel II med et uorganisk syrechlorid, f.eks. thionyl-, phosphoroxo-, phosphortri- eller phosphorpenta-
10 thionylchlorid ved lave temperaturer, idet en omsætning med thionylchlorid ved temperaturer i nærheden af 0 °C er særlig foretrukket.

Et ved ovennævnte omsætning opnået thiophencarboxylsyrechlorid med den almene formel III omsættes i tilslutning
15 hertil ifølge opfindelsen med en 3,4-diaminopyridin med den almene formel IV ved de for amiddannelse sædvanlige reaktionsbetingelser, hvorved der fås en isomerblanding, som indeholder de med formlen V angivne amider. Omsætningen mellem forbindelserne med formlen III og IV sker hensigtsmæssigt i et egnet organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis i pyridin, under tilsætning af en stærk base,
20 idet triethylamin har vist sig at være overordentlig fordelagtig til nævnte formål.

25 Fremstillingen af amider med formlen V kan for enkelthedens skyld udføres ved stuetemperatur, men temperaturer, som ligger lidt over eller lidt under, er ved denne omsætning ligeledes velegnede.

30 De ved denne omsætning i form af frie baser opnåede, som isomerblanding foreliggende, forbindelser med den almene formel V omdannes før ringslutningen til deres hydrochlorider, hvilket mest hensigtsmæssigt udføres ved at indføre gasformigt hydrogenchlorid i en opløsning af de frie
35 baser i et inert, organisk opløsningsmiddel med efterfølgende udskillelse af hydrochloriderne, eksempelvis ved tilsætning af tør diethylether.

Herefter underkastes de ifølge fremgangsmådetrin a) en imidazolringslutning ved behandling med dehydratiseringsmidler under dannelse af forbindelser med den almene formel I, hvori n betyder 0.

5

Ringslutningen kan udføres ved en direkte behandling af blandingen af hydrochlorider af forbindelser med den almene formel V eller fortrinsvis ved behandling af deres suspensioner i et velegnet opløsnings- eller fortyndingsmiddel, idet suspensionerne af hydrochloriderne i pyridin har vist sig at være særdeles velegnede. Som dehydratiseringsmidler kommer de sædvanligvis til den type af ringslutninger anvendte reagenser på tale, såsom phosphoroxo-, phosphorpenta- eller thionylchlorid og lignende.

15

Det hydratiserede reagens kan til dette formål anvendes i ækvivalente mængder eller fortrinsvis i overskud, f.eks. 1,1 til 5 mol dehydratiseringsmiddel pr. mol af blandingen med formlen V. En langsom tilsætning af 1,5 til 3-dobbelt molært overskud af phosphoroxychlorid til en suspension af hydrochlorider af amider med den almene formel V ved stuetemperatur eller ved temperaturer, som ligger lige under eller over denne, har vist sig at være særlig fordelagtig.

25

Man kan opnå sulfinylforbindelserne, i hvilke betydningen af n i den almene formel I er lig med 1 ved fremgangsmådetrin b), når man starter fra de i fremgangsmådetrin a) opnåede methylmercaptoforbindelser med den almene formel I, hvori n er 0, og udsætter disse for partiel oxidation med velegnede oxidationsmidler. Som oxidationsmidler anvendes fortrinsvis omtrent ækvivalente mængder af en organisk persyre, såsom pereddikesyre, perbenzoesyre, m-chlorperbenzoesyre og lignende, i et reaktions-inert opløsningsmiddel, f.eks. methylenchlorid eller chloroform, hensigtsmæssigt ved temperaturer mellem -5°C og

30

35

-50 °C, fortrinsvis ved 0 °C, eller en omtrent ækvivalent mængde af 30% hydrogenperoxid i iseddike, fortrinsvis ved stuetemperatur.

5 De ved fremgangsmådetrin a) eller b) opnåede forbindelser med den almene formel I har stærke basiske egenskaber. De kan let omdannes ifølge fremgangsmådetrin c) med uorganiske eller organiske syrer på sædvanlig vis til krystal-
10 linske, farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte, såsom hydrochlorider, der nemt lader sig rense ved omkrystallisation. Til dette formål opløser man den rå base i et velegnet opløsningsmiddel, f.eks. i en lavere alifatisk alkohol, tilsætter en ækvivalent mængde af den ønskede syre, bundfælder de dannede salte eller afdamper
15 opløsningsmidlet i vakuum og krystalliserer remanensen fra methanol eller ethanol.

Egnede eksempler på sådanne farmaceutisk anvendelige salte af forbindelser med den almene formel I er - udover
20 hydrochloridet - f.eks. salte af svovlsyre, salpetersyre, sulfonsyre, benzoesyre, maleinsyre, vinsyre, citronsyre og lignende syrer, der allerede er anvendt til fremstilling af farmaceutisk anvendelige salte af kendte forbindelser.

25 De ved fremgangsmåden til fremstilling af forbindelserne ifølge opfindelsen som udgangsmateriale anvendte thio-phencarboxylsyrederivater med den almene formel II er kendte fra litteraturen (beskrivelsen til EP ansøgning
30 nr. 0 148 742) eller de kan fremstilles ud fra kendte forbindelser på en i og for sig kendt måde. Diaminopyridinerne med den almene formel IV er ligeledes kendte og kommercielt tilgængelige (f.eks. fra Fluka AG, Buchs, Schweiz).

35 Fra dansk patentansøgning nr. 5380/84, som er analog med den andetsteds nævnte EP ansøgning nr. 0 148 742, kendes

- visse 2-(2-thienyl)-imidazo[4,5-b]pyridinderivater, især (jvf. eksempel 4) 2-(3-methoxy-5-methyl-sulfinyl-2-thienyl)1H-imidazo(4,5-c)pyridin som hydrochloridsaltet (i det følgende betegnet som "forbindelse B"), der har en
- 5 nyttig positiv inotrop indvirkning på hjertet og kan anvendes ved behandling af myocardiainsufficiens, og som har en gunstig virkning sammenholdt med virkningen af quabain.
- 10 Det har nu vist sig, at forbindelsen 2-(3-methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin ifølge opfindelsen (som i denne sammenhæng betegnes "forbindelse A") har en gunstigere virkning end forbindelsen B, hvilket fremgår af følgende forsøgsberetning, som angår
- 15 det venstreventrikulære tryk og stigningshastigheden af dette venstreventrikulære tryk (LV dp/dt max.) hos med chloralose anæstetiserede hunde (Beagle), hvilket er et udtryk for den positive inotrope virkning.
- 20 Metodik
- Virkningen af de pågældende forbindelser blev undersøgt på 5 hunde (Beagle) (3 af hankøn og 2 af hunkøn) med vægt mellem 12,7 og 17 kg. Hundene modtog 1 time før begyndelsen af narkosen en forbehandling med morfin-HCl (2 mg/kg
- 25 s.c.). Narkosen blev indledt med Chloralose (100 mg/kg i.v., opløst i 5% Na-tetraboratopløsning). Efter at have gennemført en inkubation blev hundene under hele forsøget tilført åndedrætsluft med en blanding N_2O/O_2 i forhold
- 30 3:1 ved hjælp af en såkaldt Engström respirator 300, og de fik endvidere under forløbet infunderet Chloralose (25 mg/kg/time). Man frilagde ved præparation A. carotis comm., A. femoralis og V. jugularis.

Man målte:

1. Det venstreventrikulære tryk ved hjælp af et Tip-kate-
ter over A. carotis,

5

2. Den venstreventrikulære trykstigningshastighed (LV
dp/dt) gennem differentiering af den venstreventri-
kulære trykkurve ved hjælp af en såkaldt Hellige dif-
ferentieringsanordning og udtrykt i mmHg/sek.

10

Alle målstørrelserne blev registreret på en Hellige Mul-
tiscryptor.

15

Efter en tilpasningstid på 30-60 minutter og efter regi-
strering af udgangsværdierne injicerede man de pågældende
forbindelser i stigende doser på 3-10-30-100-300-1000 og
3000 μ g/kg kumulativt med en indbyrdes afstand på hver 10
minutter og i V. jugularis. Fastlæggelsen af de pågæl-
dende data fulgte i hvert tilfælde 5 minutter efter den
respektive tilførsel af stofferne.

20

Diskussionsresultat

25

Resultaterne af disse undersøgelser er vist i de efter-
følgende tabeller 1 til 3.

Der anvendes følgende symboler:

30

X	=	middelværdi
S.E.	=	standardafvigelse
$\Delta\%$	=	ændring i %
LV dp/dt max.	=	stigningshastighed for det venstreventrikulære tryk:

35

Tabel 1Cardiotonisk virkning af forbindelse AMiddelværdi af 2 forsøg

LV dp/dt max. (mmHg/sek.)

Dosis ($\mu\text{g/kg}$)	Kontrol 1	NaCl 0,9%	Kontrol 2	3 $\mu\text{g/kg}$	10 $\mu\text{g/kg}$	30 $\mu\text{g/kg}$	100 $\mu\text{g/kg}$	300 $\mu\text{g/kg}$	1 mg/kg	3 mg/kg
X	2978	3004	3013	3151	3582	4112	5404,5	6411,5	8133,5	2970
S.E.	879,6	814,6	762,3	769,3	499,2	886,7	992,1	700,7	799,7	437,0
$\Delta\%$	-	+1	-	+5	+19	+36	+36	+113	+160	-1

Tabel 2

Cardiotonisk virkning af forbindelse B

Middelværdi af 3 forsøg

LV dp/dt max. (mmHg/sek.)

Dosis ($\mu\text{g/kg}$)	Kontrol 1	NaCl 0,9%	Kontrol 2	3 $\mu\text{g/kg}$	10 $\mu\text{g/kg}$	30 $\mu\text{g/kg}$	100 $\mu\text{g/kg}$	300 $\mu\text{g/kg}$	1 mg/kg	3 mg/kg
X	3160,5	3240	3177,3	3263,7	3400,7	3497,3	3856,3	4272,7	5624,3	6885,7
S.E.	515,5	353,6	225,1	374,5	399,0	310,7	125,3	347,1	208,2	51,1
$\Delta\%$	-	+3	-	+3	+7	+10	+21	+34	+77	+117

Tabel 3Sammenfatning af værdierne5 Sammenligning af forbindelserne A og B's cardiotoniske virkninger $\Delta\%$ LV dp/dt max.10 Efter i.v. injektion af forbindelse A eller B ($\mu\text{g/kg}$)

15

$\mu\text{g/kg}$	10	30	100	300	1000	3000
Forb. A	+19	+36	+36	+113	+160	-
Forb. B	+7	+10	+21	+34	+77	+117

20

25

30

35

Ud fra sammenligning af målingerne af den positive inotrope (= cardiotoniske) virkning (tabel 3) ser man, at forbindelse A er stort set 10 gange så virksom som forbindelsen B. Således bevirker f.eks. 300 μ g af forbindelsen A/kg legemsvægt en forhøjelse af den cardiotoniske virkning med 113%. For at få en tilsvarende virkning (117%) med forbindelsen B er således 3000 μ g nødvendig. I denne tabel falder kun værdien for substans A i forholdet 100 μ g/kg legemsvægt i nogen grad ud af systematikken, hvilket skyldes unøjagtighed i de biologiske afprøvnings-systemer, men den er dog stadig betydelig bedre end den tilsvarende værdi for forbindelsen B.

Forbindelsen med den almene formel I og på samme måde dens farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte udviser ved dyreforsøg både in vitro og in vivo yderst værdifulde farmakologiske egenskaber. Især har de en stærk inotrop virkning på hjertet og i kraft af deres cardiotoniske egenskaber kan de således anvendes i human-medicin til behandling og profylakse af hjerte- og kredsløbssygdomme, især til behandling af myocardiainsufficiens og dennes patologiske følgefænomener.

For at fastslå disse farmakologiske egenskaber blev forbindelsen ifølge opfindelsen udsat for følgende, alment anerkendte undersøgelser:

- 1) Positiv inotrop virkning på et isoleret forkammer af et marsvinehjerte.

Man undersøgte virkningen af forbindelsen med den almene formel I på frekvensen og kontraktionskraften af frisk præparerede, isolerede marsvinehjerters forkamre. Herved undersøgte man testforbindelserne i koncentrationer, der lå i området fra 10^{-7} til $3,10^{-4}$ mol/l, idet man i den første forsøgsrække undersøgte forkamre af ubehandlede dyr, og i den anden forsøgsrække forkamre af reserpinise-

rede dyr.

Resultat:

5 I denne standardtest fremkaldte forbindelsen ifølge opfindelsen en signifikant, dosisafhængig stigning i kontraktionskraften af isolerede, elektrisk stimulerede venstre marsvineforkamre. Eksempelvis forårsager forbindelsen med den almene formel I, 2-(3-methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin-hydrochlorid i
10 en koncentration på $1,2 \cdot 10^{-4}$ mol/l en 50% stigning af kontraktionskraften. Indvirkningen på kontraktionskraften er således kvalitativt sammenlignelig med den, som udvises af det kendte hjerteglycosid, quabain, dvs. 3-((6-desoxy- α -L-mannopyranosyl)oxy)1,5,11 α ,14,19-pentahydroxycard-20(22)-enolid.
15

I forhold til quabain har forbindelsen ifølge opfindelsen, 2-(3-methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin-hydrochlorid, den fordel, at der heller ikke i det øvre undersøgte koncentrationsområde forekommer nogen som helst terapeutisk uønsket frekvensstigning i et spontant slående højre marsvineforkammer. Reserpinforbehandling forstyrrer kun i ringe målestok
20 virkningen af de undersøgte substanser, således at man kan antage, at forbindelserne ifølge opfindelsen udviser en direkte virkningsmekanisme. Forbindelsen med formel I udviser således en tydelig, direkte positiv inotrop virkning på et isoleret forkammer af et marsvinehjerte, ved
25 en meget lav udpræget positiv chronotrop virkning.
30

B) Undersøgelser på en bedøvet hund

Hos med α -chloralose (1,2-O-(2,2,2-trichlorethyliden)- α -D-glucofuranose) bedøvede Beagle-hunde blev forbindelsen ifølge opfindelsen kumulativt injiceret i doser på 3 til
35 3000 μ g/kg i vena jugularis. Efter applikationen under-

søgte man virkningen på venstreventrikulært tryk (LV dp/dt), femoralistryk og -gennemstrømning, hjertetidvolumen (HZV) og hjertefrekvens.

5 Resultat:

Ved disse undersøgelser forårsager forbindelsen ifølge opfindelsen på den ene side en signifikant, dosisafhængig forhøjelse af det venstreventrikulære tryk og af hjerte-
10 tidvoluminet, og på den anden side en sænkning af det venstreventrikulære slutdiastoliske tryk og af det perifere diastoliske blodtryk. Således fører eksempelvis 2-(3-methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin-hydrochlorid allerede ved en dosis på 300 µg/kg
15 til en stærk forhøjelse af det venstreventrikulære tryk (LV dp/dt = +113%) uden at hjertefrekvensen påvirkes på uønsket måde. Med denne dosis udviser stoffet en signifikant, stærk positiv inotrop virkning på en bedøvet hund. En tydelig stigning i hjertefrekvensen indtræder først
20 med doser på 1 til 3 mg/kg intravenøst, hvilke doser ligger langt uden for det terapeutiske anvendelsesområde.

Hidtil har man hovedsageligt anvendt hjerteglycosider eller sympatomimetiske aminer som forbindelser med positiv inotrop virkning. Hjerteglycosiderne har i mange til-
25 fælde bivirkninger, såsom farlige forstyrrelser af hjerterytmen, og skal anvendes med forsigtighed på grund af deres høje toxicitet. De sympatomimetiske aminer har kun begrænsede anvendelsesmuligheder, blandt andet fordi de
30 har positive chronotrope bivirkninger, arrhythmogene egenskaber og er virkningsløse ved oral indgift. På grund af sin udprægede og samtidigt meget specifikke inotrope virkning repræsenterer forbindelsen ifølge opfindelsen en interessant klasse af nye aktive stoffer, som med stor
35 fordel for patienten kan erstatte de indtil nu til behandling af myocardiainsufficiens anvendte præparater.

Forbindelsen med formlen I og dens salte kan på grund af deres fordelagtige egenskaber som lægemidler anvendes, f.eks. i form af farmaceutiske præparater, som indeholder forbindelser ifølge opfindelsen i blanding med et for
5 enteral eller parenteral applikation egnet farmaceutisk, organisk eller uorganisk bærestof, såsom vand, gelatine, arabisk gummi, mælkesukker, stivelse, magnesiumstearat, talkum, vegetabilske olier, vegetabilske eller animalske fedtstoffer, polyalkylenglykoler, vaseline og lignende.
10 De farmaceutiske præparater kan foreligge i fast form, f.eks. som tabletter, dragéer, suppositorier, kapsler eller i flydende form, f.eks. som opløsninger, suspensioner eller emulsioner. Eventuelt er de steriliseret og/eller indeholder hjælpemidler, såsom konserveringsmidler,
15 stabilisatorer, emulgeringsmidler eller salte til forandring af det osmotiske tryk. Med særlig fordel kan de også gives i kombination med andre terapeutiske værdifulde stoffer.

20 Følgende eksempler illustrerer opfindelsen nærmere:

EKSEMPEL 1

2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)-
25 pyridin

4,0 g (19,6 mmol) 3-methoxy-5-methylthio-2-thiophencarboxylsyre indrøres ved 0 °C i 40 ml SOCl₂, omrøres i 20 minutter, og det overskydende opløsningsmiddel fradestilles
30 leres ved stuetemperatur i vakuum.

Det rå syrechlorid (4,3 g, smp. = 98-101 °C, diisopropylether) opløses i 25 ml tør benzen, og tildryppes ved 20 °C i løbet af 10 minutter til en blanding af 2,1 g (19,6
35 mmol) 3,4-diaminopyridin, 14 ml absolut pyridin og 10 ml triethylamin. Blandingen omrøres endnu i 90 minutter ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen inddampes til næsten

tørhed, fortyndes med 50 ml vand, blandingens pH indstilles til 4 ved hjælp af 2N HCl, og der neutraliseres med NaHCO_3 til $\text{pH} = 7$. Herefter ekstraheres reaktionsblandingen tre gange med i alt 200 ml ethylacetat.

5 De forenede organiske faser tørres over natriumsulfat, frafiltreres og koncentrerer til 50 ml. Gasformigt HCl indføres i den tilbageblevne opløsning ved en temperatur på under 30°C indtil mætning. I tilslutning hertil tilsættes 250 ml tør diethylether. Man dekanterer fra den
10 udskilte olie, og denne vaskes endnu to gange med hver gang 100 ml tør ether og befries i vakuum for den tilbageblevne ether.

Amidblandingen suspenderes i 50 ml absolut pyridin, og
15 der tildryppes i løbet af 5 minutter 5,76 g (37,6 mmol) POCl_3 ved 20°C og under omrøring. Blandingen omrøres endnu i 90 minutter ved stuetemperatur, hvorefter den inddampes, og remanensen fordeles mellem 50 ml af en mættet opløsning af NaHCO_3 og 50 ml ethylacetat. Den
20 vandige fase ekstraheres endnu to gange med hver 40 ml ethylacetat, og de forenede organiske faser tørres over natriumsulfat og inddampes. Remanensen (2,8 g) optages i 150 ml methanol, der tilsættes et overskud af methanolisk saltsyre og efter tilsætning af aktivkul filtreres varmt.
25 Opløsningen koncentrerer til ca. 50 ml og afkøles, hvorefter det opståede gule bundfald af hydrochlorid skilles fra ved sugning, vaskes med lidt kold methanol og tørres i vakuum (1,6 g).

30 Til fremstilling af den frie base suspenderes 1,6 g (5,10 mmol) af hydrochloridet i 12 ml methanol, vandig ammoniak tilsættes i overskud, og man bundfælder ved at tilsætte 40 ml vand. Bundfaldet skilles fra ved sugning, vaskes med vand og tørres ved $60^\circ\text{C}/20\text{ mbar}$.

35

Udbytte: 1,27 g

Smp. = $165\text{--}167^\circ\text{C}$ (2-butanon/ Et_2O = 3:1).

EKSEMPEL 22-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin

5

0,50 g (1,80 mmol) 2-(3-methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin opløses i 30 ml chloroform, og opløsningen afkøles til -10 °C. Ved denne temperatur tildryppes under omrøring i løbet af 10 minutter en opløsning af 0,40 g (1,98 mmol) 85% 3-chlorperbenzoesyre i 10 ml chloroform. Reaktionsblandingen omrøres endnu i 10 minutter ved -10 °C og ekstraheres to gange med hver 8 ml mættet opløsning af NaHCO₃, hvorefter den organiske fase tørres over natriumsulfat og inddampes.

15

Udbytte: 0,46 g (87%)
Smp. = 235 °C (methanol).

EKSEMPEL 3

20

2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin-hydrochlorid

1,0 g (3,6 mmol) 2-(3-methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin suspenderes i 25 ml methanol og der tilsættes 7 ml 1N methanolisk HCl. Blandingen indampes i vakuum til tørhed, og remanensen omkrystalliseres fra methanol.

30

Udbytte: 1,04 g (92%)
Smp. = 234-236 °C (sønderdeling; methanol).

35

EKSEMPEL 42-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin-hydrochlorid

5

0,4 g (1,36 mmol) 2-(3-methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin suspenderes i 13 ml methanol, og der tilsættes 3 ml 1N methanolisk HCl. Blandingen indampes til tørhed, og remanensen omkrystalliseres fra methanol/acetone.

10

Udbytte: 0,37 g (83%)

Smp. = 204-207 °C (methanol/acetone).

15

20

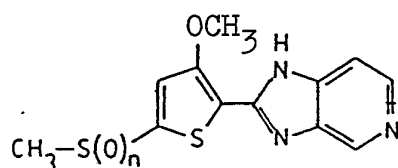
25

30

35

P a t e n t k r a v :

1. 2-(3-Methoxy-5-methylthio- eller -sulfinyl-2-thienyl)-
1H-imidazo(4,5-c)pyridin med formlen



I,

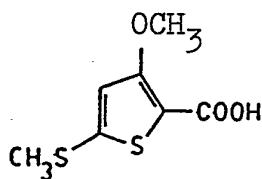
hvor

n betyder 0 eller 1,

og farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte deraf.

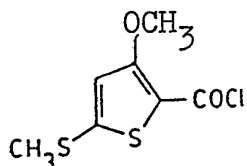
2. Fremgangsmåde til fremstilling af imidazopyridinderivatet ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at

a) thiophencarboxylsyrederivatet med formlen



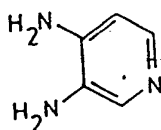
II,

eller dets salt, ved reaktion med et uorganisk syrechlorid omdannes til et thiophencarboxylsyrechlorid med form-
len



III,

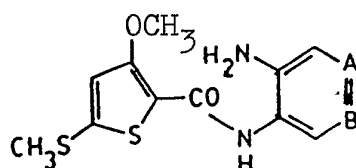
som omsættes med en diaminopyridin med formlen



IV,

5

til en isomerblanding, som består af amider med formelen



V,

10

15 hvori det ene af symbolerne A og B betegner =N- og det andet betyder et =CH-ringled af en pyridinring, hvorpå de frie baser i den opnåede isomerblanding overføres til deres hydrochlorider og disse ringsluttet ved hjælp af afvandingsmidler under dannelse af en imidazolring, hvorefter man

20

b) eventuelt omdanner en på denne måde fremstillet forbindelse med den almene formel I, hvori n er 0, ved behandling med organiske persyrer eller hydrogenperoxid, til en forbindelse med den almene formel I, hvori n er 1, hvorefter man

25

c) om ønsket overfører en i fremgangsmådetrin a) eller b) opnået forbindelse med den almene formel I, eller et farmaceutisk ikke anvendeligt salt deraf til et farmaceutisk anvendeligt additionssalt ved reaktion med uorganiske eller organiske syrer.

30

3. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder forbindelser med den almene formel I ifølge krav 1 eller deres additionssalte i kombination med galenisk sædvanlige hjælpe- og bærestoffer.

35

4. Forbindelser med den almene formel I ifølge krav 1 eller deres syreadditionssalte til brug som aktive forbindelser med positiv inotrop virkning.

- 5 5. Forbindelser ifølge krav 1 eller deres syreadditionssalte til anvendelse som aktive forbindelser til behandling eller profylakse af hjerte- og kredsløbssygdomme, især myocardiainsufficiens.

10

15

20

25

30

35