

(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 273 628 A5

4(51) C 07 D 211/90

C 07 D 211/02

A 61 K 31/44

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 320 265 4

(22) 29.09.88

(44) 22.11.89

(31) 8722977

(32) 30.09.87

(33) GB

8804441

25.02.88

(71) siehe (73)

(72) Cooper, Kelvin, Dr.; Steele, John, Dr.; Fray, Michael J., Dr.; Richardson, Kenneth, Dr., GB

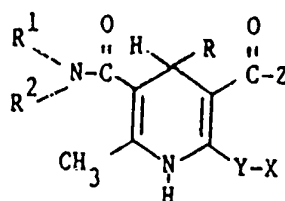
(73) PFIZER LIMITED, Sandwich, Kent, GB

(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zum Herstellen eines Antagonisten des plättchenaktivierenden Faktors

(55) pharmazeutische Wirkstoffe, PAF-Antagonisten, Antiallergika, Entzündungshemmer, 4-Aryl-5-carbomoyl-1,4-dihydropyridine, Herstellungsverfahren

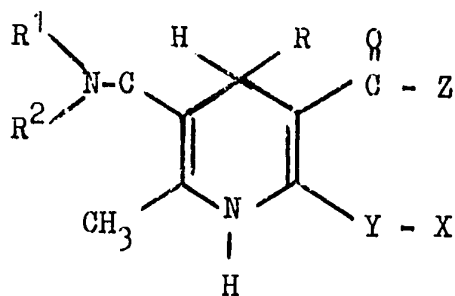
(57) Antagonisten des plättchenaktivierenden Faktors mit der Formel (I), worin R beispielsweise Phenyl oder eine Phenylgruppe ist, die durch einen oder mehrere Substituenten, beispielsweise Nitro, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, substituiert ist, oder aber an einen Dioxolring kondensiertes Phenyl ist, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl sind oder beispielsweise R<sup>2</sup> H oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl ist und R<sup>1</sup> CN, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Aryl ist, die durch einen oder mehrere unter C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Aryl oder Heteroaryl ausgewählten Substituenten substituiert ist, Z beispielsweise C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy ist, Y 1,4-Phenylen oder Pyridin-2,5-diyl ist, und X beispielsweise eine 5- oder 6gliedrige aromatische heterocyclische Gruppe ist, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze. Formel (I)



(I)

**Patentansprüche:**

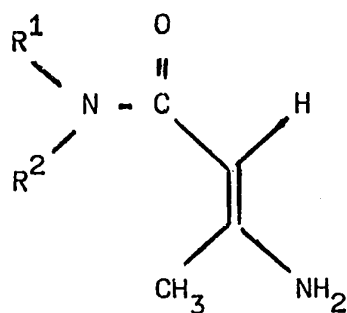
1. Verfahren zum Herstellen eines Antagonisten des plättchenaktivierenden Faktors mit der Formel (I)



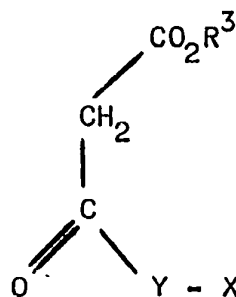
(I),

in der R Phenyl oder eine Phenylgruppe ist, die durch einen oder mehrere Substituenten, die unabhängig voneinander unter Nitro, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl, Hydroxy, Trifluormethyl und Cyano ausgewählt sind, substituiert ist, oder aber an einen Dioxolring kondensiertes Phenyl ist,

- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl sind oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen eine Pyrrolidinyl-, Piperidino-, Morpholino-, Piperziny-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-piperziny- oder N-(C<sub>2</sub>C<sub>4</sub>Alkanoyl)-piperazinygruppe vervollständigen,
- oder R<sup>2</sup> H oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl ist und R<sup>1</sup> CN, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe ist, wobei diese C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, wenn sie für R<sup>1</sup> steht, durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander unter C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Aryl oder Heteroaryl ausgewählt sind, Z unter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und Aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy ausgewählt ist, Y 1,4-Phylen oder Pyridin-2,5-diyl ist,
- und X eine 5- oder 6gliedrige aromatische heterocyclische Gruppe ist, die ein oder mehrere Stickstoffatome im Ring enthält, wobei dieser Ring mit einem Benzolring oder einem weiteren 5- oder 6gliedrigen aromatischen heterocyclischen Ring, der ein oder mehrere Stickstoffatome enthält, kondensiert sein kann, und wobei mindestens einer dieser heterocyclischen Ringe fakultativ außerdem ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält und fakultativ mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander unter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen, CF<sub>3</sub> und CN ausgewählt sind,
- und von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen,
- worin „Aryl“ Phenyl oder eine Phenylgruppe bedeutet, die durch einen oder mehrere Substituenten, die unter Halogen, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy)-carbonyl, Sulfamoyl und CN ausgewählt sind, substituiert ist, „Heteroaryl“ in der Definition für R<sup>1</sup> und 5- oder 6gliedrige aromatische heterocyclische Gruppe bedeutet, die ein oder mehrere voneinander unabhängig unter N, O und S ausgewählte Heteroatome besitzt und die fakultativ an einen Benzolring kondensiert sein kann und die fakultativ in mindestens einem der Ringe, im heterocyclischen und im ankondensierten Benzolring, durch einen oder mehrere unter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und Halogen ausgewählten Substituenten substituiert sein kann, und „Halogen“ Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet,
- dadurch gekennzeichnet, daß**
- A) eine Verbindung mit der Formel RCHO, eine Verbindung mit der Formel (II) und ein Ketoester, mit der Formel (III) miteinander zur Reaktion gebracht werden, wobei die Verbindung mit der Formel (I) gebildet wird,

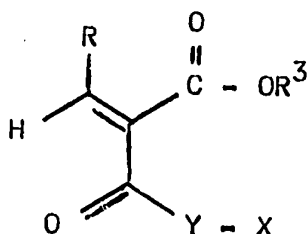


( II )



( III )

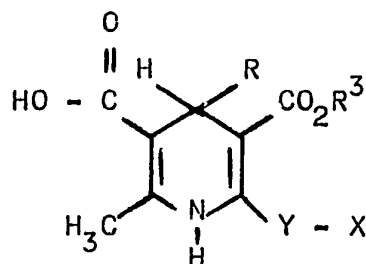
worin  $R^3$  C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl ist, oder  
 B) eine Verbindung mit der Formel (IV)



( IV )

worin R, X und Y wie in Anspruch 1 definiert sind und  $R^3$  C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl) ist, mit einer wie in Anspruch 1 definierten Verbindung mit der Formel (II) umgesetzt wird, oder

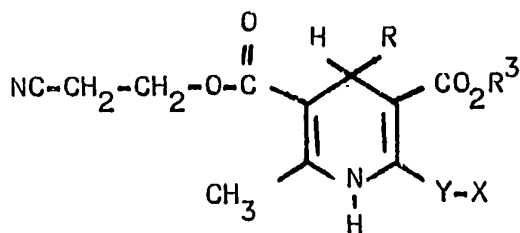
C) das Umsetzen einer Verbindung mit der Formel (V)



( V )

mit einer Verbindung mit der Formel  $HNR^1R^2$  umfaßt, worin R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X und Y wie in Anspruch 1 definiert sind und  $R^3$  C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1 A, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung mit der Formel RCHO, die Verbindung mit der Formel (II) und der Ketoester (III) in einem organischen Solvens zusammen auf 60 bis 130°C erhitzt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 B, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung mit der Formel (IV) durch Umsetzen einer Verbindung mit der Formel RCHO mit einem wie in Anspruch 1 definierten Ketoester mit der Formel (III) hergestellt wird und die Verbindung mit der Formel (IV) isoliert wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung mit der Formel RCHO und der Ketoester mit der Formel (III) bei Raumtemperatur mit Isopropylalkohol und Piperidin gerührt werden, die Reaktionsmischung eingedampft wird und das gebildete Öl mit Wasser verfestigt, abfiltriert und aus Ethylacetat umkristallisiert wird, wobei die Verbindung mit der Formel (IV) gebildet wird, und daß die Verbindung mit der Formel (IV) mit der Verbindung mit der Formel (II) in einem Solvens erhitzt wird, wobei die Verbindung mit der Formel (I) gebildet wird, welche durch Abfiltrieren, Waschen und Trocknen in einem Vakuum gewonnen wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1 C, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung mit der Formel (V) hergestellt wird, indem eine Verbindung mit der Formel (VI)



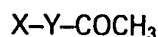
hydrolysiert wird.

6. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung mit der Formel (VI) hergestellt wird, indem eine Verbindung mit der Formel R-CHO, wie sie in Anspruch 1 definiert ist, ein Ketoester mit der Formel (III), wie er in Anspruch 1 definiert ist, und 3-Aminobut-2-ensäure-2-cyanoethylester miteinander zur Reaktion gebracht werden.
7. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Ketoester mit der Formel (III) hergestellt wird, indem eine Verbindung mit der Formel



mit Zink und einer Verbindung mit der Formel  $\text{BrCH}_2\text{COZ}$  zur Reaktion gebracht wird, worin X, Y und Z wie in Anspruch 1 definiert sind.

8. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Ketoester mit der Formel (III) hergestellt wird, indem eine Verbindung mit der Formel  $\text{XH}$  in Gegenwart von Kaliumcarbonat in einem wasserfreien Solvens mit einem p-Halogenacetophenon zur Reaktion gebracht wird, wobei eine Verbindung mit der Formel



entsteht, welche dann in Gegenwart von Natriumhydrid mit einer Verbindung mit der Formel  $(\text{Z}_2)\text{CO}$  umgesetzt wird, wobei Y 1,4-Phenylen ist und X, Z und Halogen wie in Anspruch 1 definiert sind.

9. Verfahren nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 3 oder 5 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß Z Ethoxy, Methoxy oder fakultativ durch Halogen substituiertes Benzyloxy ist.
10. Verfahren nach einem beliebigen der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß R 2-Chlorphenyl, 2-Trifluormethoxyphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 4-Cyanophenyl oder 1,3-Benzodioxol-4-yl ist.
11. Verfahren nach einem beliebigen der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $\text{R}^1$  Pyrid-2-yl, 4- oder 6-Methyl-pyrid-2-yl, Thiazol-2-yl, 4- oder 5-Methyl-thiazol-2-yl, 5-Methyl-thiadiazol-2-yl, 5-Methyloxadiazol-3-yl, 5-Methylisoxazol-3-yl, Benzothiazol-2-yl oder 5-Ethoxybenzothiazol-2-yl oder 1-Methylimidazol-2-yl ist.
12. Verfahren nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $\text{R}^2$  H ist und  $\text{R}^1$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl, Pyridyl, Thiazolyl oder 1-(Phenyl)ethyl ist.
13. Verfahren nach einem beliebigen der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß X eine Oxazolyl- oder Thiazolylgruppe, die fakultativ mit bis zu zwei  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylgruppen substituiert ist, oder eine Imidazolylgruppe ist, die fakultativ mit einer  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl- oder  $\text{CF}_3$ -Gruppe substituiert und mit einem Oxazolyl- oder Thiazolylring kondensiert ist.
14. Verfahren nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß X eine fakultativ durch eine oder zwei  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylgruppen substituierte 1,2,4-Triazolylgruppe oder eine Imidazolylgruppe, die fakultativ mit bis zu drei  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylgruppen substituiert ist oder fakultativ mit einer  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl- oder  $\text{CF}_3$ -Gruppe substituiert und an einen Benzol-, Pyridin- oder Pyrimidinring kondensiert ist, welcher durch mindestens eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl- oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkoxygruppe substituiert sein kann, oder aber eine Pyridylgruppe ist, die fakultativ durch eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl- oder  $\text{CF}_3$ -Gruppe substituiert ist.
15. Verfahren nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß X 2-Methylimidazo/4,5-c/pyrid-1-yl, Imidazol-1-yl, Benzimidazol-1-yl, 2-Methylbenzimidazol-1-yl, 3,5-Dimethyl-1,2,4-triazol-4-yl, 2-Trifluormethylimidazo/4,5-c/pyrid-1-yl, 2-Butylimidazo/4,5-c/pyrid-1-yl, 2-Methylimidazo/4,5-b/pyrid-3-yl, 2-Methylimidazo/1,2-a/pyrid-3-yl, 2-Ethylimidazo/4,5-c/pyrid-1-yl, 7-Methoxy-2-methylimidazo/4,5-d/pyrimid-3-yl, 2-Methylimidazo/4,5-c/pyrid-3-yl, 2,4,6-Trimethylimidazo/4,5-c/pyrid-1-yl, 2,4-Dimethylimidazol-1-yl, 2-Methylimidazol-1-yl,

- 2,4,5-Trimethylimidazol-1-yl, 4-Methylimidazol-1-yl, 2-Methylpyridin-3-yl, 2,6-Dimethylpyridin-3-yl, 3,5-Dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl, 4-Methyloxazol-5-yl, 2,4-Dimethylthiazol-5-yl, 6-Methylimidazol-1,2-b/thiazol-5-yl oder 4-Methylthiazol-5-yl ist.
16. Verfahren nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 4, 5 oder 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung mit der Formel (I) 4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-3-ethoxy-carbonyl-6-methyl-2/4-(2-methylimidazo/4,5-c/pyrid-1-yl)-phenyl/-5-/N-(2-pyridyl)-carbamoyl/pyridin, 4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-2/4-(2-methylimidazo/1,2-a/pyrid-3-yl)-phenyl/-5-/N-(2-pyridyl)-carbamoyl/pyridin, 4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-2/4-(2,4,6-trimethylimidazo/4,5-c/pyrid-1-yl)phenyl/-5-/N-(2-pyridyl)carbamoyl/pyridin oder 4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-2/2-(2-methylimidazo/4,5-c/pyrid-1-yl)pyrid-5-yl/-5-/N-(2-Pyridyl)carbamoyl/pyridin ist.
17. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung mit der Formel (VI) in Lösung mit einem optischen Isomeren von 4-(2,4-Dichlorphenyl)-5,5-dimethyl-2-hydroxy-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-oxid versetzt wird, um eine Lösung von diastereomeren Cyanoethylester-Salzen zu bilden, eines der diastereomeren Salze durch fraktioniertes Umkristallisieren aus der Lösung abgetrennt wird und ein getrenntes optisches Isomeres der Verbindung mit der Formel (VI) aus diesem einen Salze isoliert wird.

#### Anwendungsgebiet der Erfindung

Diese Erfindung bezieht sich auf Dihydropyridine, insbesondere auf bestimmte 4-Aryl-5-carbamoyl-1,4-dihydropyridine, die bei der Behandlung von allergischen und entzündlichen Zuständen in Menschen und Tieren von Wert sind.

#### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Mehrere 1,4-Dihydropyridine sind bereits als antiischämisch und blutdrucksenkend wirkende Mittel beschrieben worden. Diese Verbindungen sind in der Lage, das Eindringen von Calcium in die Zelle zu inhibieren, und sie sind deshalb bei der Behandlung oder Vorbeugung einer Vielzahl von Herzzuständen oder als blutdrucksenkende Mittel wirksam. (Siehe beispielsweise EP-A-100189.) Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind jedoch starke und selektive Antagonisten des Plättchen aktivierenden Faktors, und als solche besitzen sie klinischen Wert auf einem völlig anderen Gebiet, nämlich bei der Behandlung von allergischen und entzündlichen Zuständen, wie z. B. Asthma bzw. Arthritis. Der Plättchen aktivierende Faktor (PAF) 1-O-Alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholin ist ein Ether-Phospholipid, dessen Struktur 1979 aufgeklärt wurde. Es wird produziert von und freigesetzt aus vielen proinflammatorischen Zellen, Thrombozyten und der Niere, mit denen er auch in Wechselwirkung tritt. Zusätzlich zu starker die Thrombozytenaggregation fördernder Aktivität zeigt PAF ein vielfältiges Spektrum biologischer Aktivitäten, die entweder direkt oder über die Freisetzung von anderen starken Mediatoren wie z. B. Thromboxan A<sub>2</sub> oder der Leukotriene ausgelöst werden. In vitro stimuliert PAF die Wanderung und Aggregation von Neutrophilen und die Freisetzung von gewebezzerstörenden Enzymen und Sauerstoffradikalen aus diesen. Diese Aktivitäten sind Teil der Wirkungen von PAF in vivo, die mit dessen Rolle bei entzündlichen und allergischen Reaktionen in Übereinstimmung stehen. So ist gezeigt worden, daß intradermaler PAF eine entzündliche Reaktion induziert, mit damit verbundenen Schmerzen, Akkumulierung von inflammatorischen Zellen und gesteigerter Gefäßdurchlässigkeit, vergleichbar mit der allergischen Reaktion der Haut nach Kontakt mit einem Allergen. In ähnlicher Weise können sowohl die akute Bronchokonstriktion wie auch chronische Entzündungsreaktionen, die durch Allergene bei Asthma hervorgerufen werden, durch intratracheale Verabreichung von PAF künstlich nachgeahmt werden. Dementsprechend besitzen Mittel, die Antagonisten der Wirkung des PAF sind und als Folge davon auch die Freisetzung von Mediatoren durch PAF verhindern, klinischen Wert bei der Behandlung einer Vielzahl von allergischen, entzündlichen und hypersekretorischen Zuständen wie Asthma, Arthritis, Rhinitis, Bronchitis und Urticaria.

#### Ziel der Erfindung

Zusätzlich zum obengenannten ist PAF in Verbindung mit einer Anzahl anderer medizinischer Zustände gebracht worden. So können die Symptome des Kreislaufschocks, der durch systemische Hypotonie, Überdruck in der Lunge und gesteigerte Permeabilität der Lungengefäße gekennzeichnet ist, durch Infusion von PAF künstlich nachgeahmt werden. Dies zeigt in Verbindung mit dem Befund, daß die PAF-Konzentrationen im Kreislauf durch Endotoxin-Infusionen angehoben werden, daß PAF bei bestimmten Formen des Schocks ein primärer Mediator ist. Die intravenöse Infusion von PAF in Dosen von 20–200 pmol kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> in Ratten führt zur Bildung von extensiven hämorrhagischen Erosionen in der Magenschleimhaut, und PAF ist dementsprechend das stärkste bis jetzt beschriebene gastrische Ulcerogen, dessen endogene Freisetzung die Ursache für bestimmte Formen der Bildung von gastrischen Ulcera sein oder dazu beitragen kann. Psoriasis ist eine entzündliche und proliferative Krankheit, die durch Hautläsionen gekennzeichnet ist. PAF begünstigt Entzündungen und ist aus geschädigten Hautschuppen von Psoriasispatienten isoliert worden, was zeigt, daß PAF eine Rolle bei der Krankheit Psoriasis spielt. Und schließlich stützen neue Befunde eine starke pathophysiologische Rolle für PAF bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. So haben jüngere Studien bei Angina-Patienten gezeigt, daß bei atrialem Pacing PAF freigesetzt wird. Eine intracoronare Injektion von PAF in Schweine induziert ein längeres Absinken des coronaren Flusses, und in Meerschweinchenherzen induziert sie regionale

Shuntbildung und Ischämie. Zusätzlich dazu konnte gezeigt werden, daß PAF in einer Mesenterialarterien-Präparation die Thrombusbildung initiiert, und zwar sowohl, wenn er exogen verabreicht wird, als auch wenn er endogen freigesetzt wird. Vor kürzerem hat man gezeigt, daß PAF eine Rolle bei Gehirn-Ischämie spielt, die in Tiermodellen des Schlaganfalls induziert wurde.

Deshalb ist zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen wegen ihrer Fähigkeit, die Wirkungen von PAF zu antagonisieren, bei der Behandlung all dieser obenerwähnten Krankheiten von Wert sind.

Unsere anhängigen, veröffentlichten Patentanmeldungen EP-A-258033 und EP-A-266989 offenbaren 4-Aryl-5-carbamoyl-1,4-dihydropyridine, die PAF-Antagonisten sind.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß werden Verbindungen mit der Formel (I)



zur Verfügung gestellt,

worin R Phenyl oder eine Phenylgruppe ist, die durch einen oder mehrere Substituenten, die unabhängig voneinander unter Nitro, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, Fluor(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl, Hydroxy, Trifluormethyl und Cyano ausgewählt sind, substituiert ist, oder aber an einen Dioxolring kondensiertes Phenyl ist,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl sind oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen eine Pyrrolidinyl-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazinyl-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-piperazinyl- oder N-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl)-piperazinylgruppe vervollständigen,

oder R<sup>2</sup> H oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl ist und R<sup>1</sup> CN, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe ist, wobei diese C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, wenn sie für R<sup>1</sup> steht, durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander unter C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Aryl oder Heteroaryl ausgewählt sind, Z unter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, Hydroxy und -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ausgewählt ist, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl sind oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen eine Pyrrolidinyl-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazinyl- oder N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)piperazinylgruppe vervollständigen, Y 1,4-Phenylen oder Pyridin-2,5-diyl ist,

und X eine 5- oder 6gliedrige aromatische heterocyclische Gruppe ist, die ein oder mehrere Stickstoffatome im Ring enthält, wobei dieser Ring fakultativ mit einem Benzolring oder einem weiteren 5- oder 6gliedrigen aromatischen heterocyclischen Ring, der ein oder mehrere Stickstoffatome enthält, kondensiert sein kann, und wobei mindestens einer dieser heterocyclischen Ringe fakultativ außerdem ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält und fakultativ mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander unter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen, CF<sub>3</sub> und CN ausgewählt sind,

und von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen.

Gemäß einer Ausgestaltung der Erfindung werden Verbindungen mit der Formel (Ia)



zur Verfügung gestellt,

worin R Phenyl oder eine Phenylgruppe ist, die durch einen oder mehrere Substituenten, die unabhängig voneinander unter Nitro, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl, Hydroxy, Trifluormethyl und Cyano ausgewählt sind, substituiert ist,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl sind, oder die beiden Gruppen zusammengefaßt sein können und eine Pyrrolidinyl-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazinyl-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-piperazinyl- oder N-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl)-piperazinylgruppe bilden,

oder R<sup>2</sup> H oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl ist; und R<sup>1</sup> CH, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe ist, die durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, welche unter C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Aryl oder Heteroaryl ausgewählt sind,

R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl ist,

X eine 5- oder 6gliedrige aromatische heterocyclische Gruppe ist, die ein oder mehrere Stickstoffatome im Ring enthält, welche fakultativ mit einem Benzolring oder einer weiteren 6gliedrigen aromatischen heterocyclischen Gruppe, die ein

oder mehrere Stickstoffatome enthält, kondensiert sein kann und die fakultativ mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein kann, welcher unter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen, CF<sub>3</sub> und CN ausgewählt sind, und von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen.

Gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung werden Verbindungen mit der Formel (Ia) oben bereitgestellt, worin R Phenyl oder eine Phenylgruppe ist, die durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter Nitro, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl, Hydroxy, Trifluormethyl und Cyano, substituiert ist,

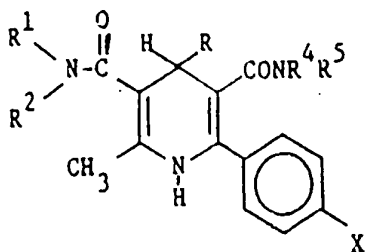
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl sind oder diese beiden Gruppen unter Bildung einer Pyrrolidinyl-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazinyl-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)piperazinyl- oder N-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl)-piperazinylgruppe zusammengefaßt sein können, oder

R<sup>2</sup> H oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl ist und R<sup>1</sup> CN, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe ist, die durch einen oder mehrere unter C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Aryl oder Heteroaryl ausgewählten Substituenten substituiert ist,

R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl ist,

X eine 5- oder 6gliedrige aromatische heterocyclische Gruppe ist, die ein oder mehrere Stickstoffatome im Ring enthält, wobei dieser Ring fakultativ mit einem Benzolring oder einem weiteren 5- oder 6gliedrigen aromatischen heterocyclischen Ring, der ein oder mehrere Stickstoffatome enthält, kondensiert sein kann, und wobei mindestens einer dieser heterocyclischen Ringe fakultativ außerdem ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält und fakultativ mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig voneinander unter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen, CF<sub>3</sub> und CN ausgewählt sind, und von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen.

Gemäß einer anderen Ausgestaltung der Erfindung werden Verbindungen mit der Formel (Ib)



(Ib)

zur Verfügung gestellt, in denen R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und X wie oben definiert sind und worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl sind oder worin diese beiden Gruppen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, zu einer Pyrrolidinyl-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazinyl- oder N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)piperazinylgruppe zusammengefaßt werden können.

In den hier gegebenen Definitionen bedeutet der Ausdruck „Halogen“ Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Alkyl- und Alkoxygruppen mit 3 oder mehr Kohlenstoffatomen und C<sub>4</sub>-Alkanoylgruppen können gerade- oder verzweigt-kettig sein.

„Aryl“ bedeutet in der für R<sup>1</sup> und Z gegebenen Definition Phenyl oder eine Phenylgruppe, die durch einen oder mehrere (vorzugsweise 1 oder 2) Substituenten, welche unter Halogen, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy)carbonyl, Sulfonyl und CN ausgewählt sind, substituiert ist.

„Heteroaryl“ bedeutet in der für R<sup>1</sup> verwendeten Definition eine 5- oder 6gliedrige aromatische heterocyclische Gruppe, die ein oder mehrere voneinander unabhängig unter N, O und S ausgewählte Heteroatome besitzt und die fakultativ an einen Benzolring kondensiert sein kann und die fakultativ in mindestens einem der Ringe, im heterocyclischen und im ankondensierten Benzolring, durch einen oder mehrere unter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und Halogen ausgewählten Substituenten substituiert sein kann.

Beispiele für geeignete Heteroarylgruppen umfassen Pyridyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Oxazolyl und Imidazolyl, die alle jeweils fakultativ benzokondensiert sein und fakultativ im heterocyclischen oder im ankondensierten Ring durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder Halogen substituiert sein können. So umfassen spezielle Beispiele von Heteroarylen für R<sup>1</sup> Pyrid-2-yl, 4- und 6-Methylpyrid-2-yl, Thiazol-2-yl, 4- und 5-Methylthiazol-2-yl, 5-Methylthiadiazol-2-yl, 5-Methyloxadiazol-3-yl, 5-Methylisoxazol-3-yl, Benzothiazol-2-yl und 5-Ethoxy-benzothiazol-2-yl und 1-Methylimidazol-2-yl.

Vorzugsweise bedeuten R<sup>2</sup> H und R<sup>1</sup> H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Pyridyl (am meisten bevorzugt 2-Pyridyl), Thiazolyl (am meisten bevorzugt 2-Thiazolyl) oder 1-(Phenyl)ethyl.

In einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung ist Z Ethoxy, Methoxy oder durch im Ring durch Halogen substituiertes Benzyl-oxy (d. h. R<sup>3</sup> ist Ethyl, Methyl oder im Ring durch Halogen substituiertes Benzyl). R ist vorzugsweise 2-Chlorphenyl, 2-Trifluormethoxyphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 4-Cyanophenyl oder 1,3-Benzodioxol-4-yl.

X kann eine fakultativ durch eine oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen substituierte 1,2,4-Triazolylgruppe oder eine Imidazolylgruppe sein, die fakultativ durch bis zu drei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen substituiert ist oder fakultativ durch eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder CF<sub>3</sub>-Gruppe substituiert und mit einem Benzol- oder Pyridin- oder Pyrimidinring kondensiert ist, welcher mit mindestens einer C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann. X kann alternativ eine fakultativ durch ein bis drei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder CF<sub>3</sub>-Gruppen substituierte Pyridylgruppe sein.

Alternativ kann X eine fakultativ durch bis zu zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen substituierte Oxazolyl- oder Thiazolylgruppe oder eine Imidazolylgruppe sein, die fakultativ durch eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder CF<sub>3</sub>-Gruppe substituiert und mit einem Oxazolyl- oder Thiazolylring kondensiert ist.

X bedeutet stärker bevorzugt 2-Methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl, Imidazol-1-yl, Benzimidazol-1-yl, 2-Methylbenzimidazol-1-yl, 3,5-Dimethyl-1,2,4-triazol-4-yl, 2-Trifluormethylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl, 2-Butylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl, 2-Methylimidazo[4,5-b]pyrid-3-yl, 2-Methylimidazo[1,2-a]pyrid-3-yl, 2-Ethylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl, 7-Methoxy-2-methylimidazo[4,5-d]pyrimid-3-yl, 2-Methylimidazo/4,5-c/pyrid-3-yl, 2,4,6-Trimethylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl, 2,4-Dimethylimidazol-1-yl, 2-Methylimidazol-1-yl,

2,4,5-Trimethylimidazol-1-yl, 4-Methylimidazol-1-yl, 2-Methylpyrid-3-yl, 2,6-Dimethylpyrid-3-yl, 3,5-Dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl, 4-Methyloxazol-5-yl, 2,4-Dimethylthiazol-5-yl, 6-Methylimidazo[1,2-b]thiazol-5-yl oder 4-Methylthiazol-5-yl.

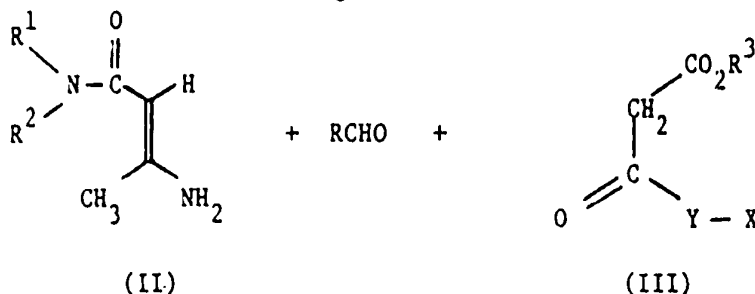
Besonders bevorzugte einzelne Verbindungen sind 4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-2-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)phenyl]-5-[N-(2-pyridyl)-carbamoyl]pyridin, 4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-2-[4-(2-methylimidazo[1,2-a]pyrid-3-yl)phenyl]-5-[N-(2-pyridyl)-carbamoyl]pyridin, 4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-2-[4-(2,4,6-trimethylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)phenyl]-5-[N-(2-pyridyl)-carbamoyl]pyridin oder 4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)pyrid-5-yl]-5-[N-(2-pyridyl)-carbamoyl]pyridin ist.

Andere besonders bevorzugte einzelne Verbindungen sind diejenigen, deren Herstellung außerdem hier im folgenden in den Beispielen beschrieben ist.

Die Verbindungen mit der Formel (I) enthalten mindestens ein Asymmetriezentrum und existieren deshalb als ein oder mehrere Enantiomerenpaar(e), und solche Paare einzelner Isomere können mit Hilfe von physikalischen Methoden aufgetrennt werden, z. B. durch fraktionierte Kristallisation oder durch Chromatographie der Stammverbindungen oder eines geeigneten Salzes oder Derivates davon. Alternativ können einzelne Isomere hergestellt werden, indem die entsprechenden optischen Isomere der Vorverbindungen eingesetzt werden, die für die Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden. Die Erfindung umfaßt alle Enantiomere der Verbindungen mit der Formel (I), ob sie nun getrennt sind oder nicht.

Die pharmazeutisch annehmbaren Säure-Additionssalze der Verbindungen mit der Formel (I) sind diejenigen, die aus nichttoxische Säure-Additionssalze bildenden Säuren hergestellt sind, z. B. das Hydrochlorid-, Hydrobromid-, das Sulfat- oder Hydrogensulfat-, das Phosphat- oder das saure Phosphat-, das Acetat-, Citrat-, Fumarat-, Gluconat-, Lactat-, Maleat-, Succinat-, Tartrat-, das Methansulfonat-, Benzolsulfonat- und das p-Toluolsulfonat-Salz.

Erfindungsgemäße Verbindungen, in denen Z C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy ist, können über die Hantzsche Synthese gemäß dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:



worin R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y und X wie voranstehend definiert sind.

In einem typischen Verfahren werden das Aminocrotonsäureamid (II), der Ketoester (III) und der Aldehyd in einem geeigneten organischen Solvens, z. B. einem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanol wie Ethanol, auf 60–130°C erhitzt, vorzugsweise unter Rückfluß, bis die Umsetzung im wesentlichen vollständig ist, typischerweise 24 Stunden lang oder kürzer. Fakultativ ist eine kleine Menge einer niedrigeren Alkansäure, zum Beispiel Essigsäure, vorhanden, um die Lösung zu neutralisieren. Das Produkt mit der Formel (I) kann dann auf üblichem Wege isoliert und gereinigt werden, zum Beispiel durch Verteilungsextraktion, Umkristallisieren oder durch Chromatographie.

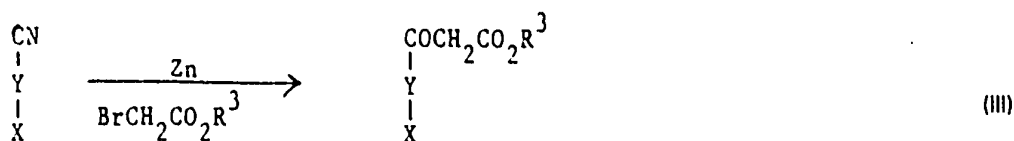
In einem alternativen Verfahren werden der Ketoester mit der Formel (III) und der Aldehyd miteinander zur Reaktion gebracht, typischerweise durch 48stündiges Rühren eines geringen Überschusses an Ketoester mit dem Aldehyd bei Raumtemperatur in einem geeigneten Solvens, z. B. in Isopropylalkohol, der Piperidin als Katalysator enthält, wobei ein Zwischenprodukt mit der Formel (IV)



entsteht.

Auf Wunsch kann das Zwischenprodukt abgetrennt werden, zum Beispiel durch Eindampfen der Reaktionsmischung, wobei ein Öl entsteht, durch Ausrühren des Öls mit Wasser und Reinigen des Produkts durch Abfiltrieren und Umkristallisieren aus Ethylacetat. Die Verbindung mit der Formel (IV) kann dann mit Aminocrotonsäureamid (II) umgesetzt werden, zum Beispiel, indem man die Verbindungen zusammen in einem alkoholischen Solvens auf 60–130°C und vorzugsweise unter Rückfluß erhitzt, um die Verbindung mit der Formel (I) herzustellen. Die so gebildete Verbindung kann auf üblichem Wege abgetrennt werden. Die Ketoester mit der Formel (III) sind entweder bekannte Verbindungen, oder sie können nach den folgenden Verfahren hergestellt werden:

(i) Die Ketoester mit der Formel (III) können mittels einer Blaise-Reaktion hergestellt werden, die auf einer Modifikation der Literaturmethode nach S. M. Hannick, Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, (1983), 48, 3833, beruht, und zwar gemäß dem folgenden Reaktionsablauf:

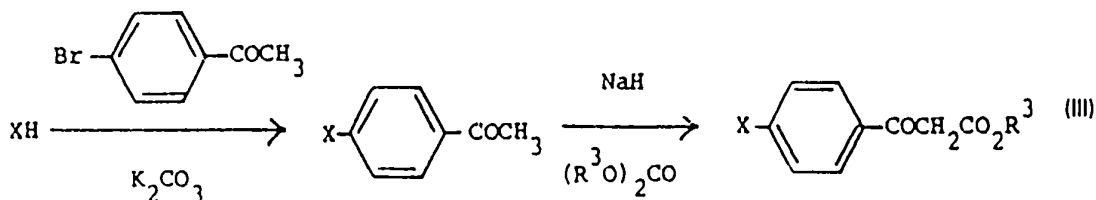


Die Cyano-Verbindung wird in einem inerten Solvens wie Tetrahydrofuran unter Stickstoff zu einer Suspension aus Zinkstaub und dem entsprechenden Bromessigsäureester zugegeben. Weitere Mengen des entsprechenden Bromessigsäureesters werden unter Rückflußerhitzen zugesetzt, und nach dem Abkühlen folgt die Zugabe von wäßrigem Kaliumcarbonat. Nach dem Filtrieren wird das Filtrat hydrolysiert, indem es mehrere Stunden lang mit verdünnter Salzsäure rückflußerhitzt wird oder indem man es in einem Solvens wie Dichlormethan mit 20%iger wäßriger Trifluoressigsäure rührt.

Die Reaktionsmischung wird dann neutralisiert, und der Ketoester mit der Formel (III) wird auf üblichem Wege isoliert und gereinigt, zum Beispiel durch Verteilungsextraktion, Umkristallisieren oder Chromatographieren.

Die Cyano-Verbindungen sind entweder bekannte Verbindungen, oder sie können in Analogie zu Literaturvorschriften hergestellt werden, wie hier erläutert.

(ii) Ein alternatives Verfahren zum Herstellen bestimmter Ketoester mit der Formel (III) erfolgt mit Hilfe der Goldberg- und Claisen-Esterkondensation gemäß folgendem Reaktionsschema:



Das p-Bromacetophenon kann durch die entsprechende Fluor-, Chlor- oder Iod-Verbindung ersetzt werden, und es kann bei der ersten Stufe dieser Abfolge ein Kupfer/Kupfer(I)bromid-Katalysator zugesetzt werden.

In einem typischen Verfahren wird eine Mischung aus einer Verbindung XH, p-Bromacetophenon, Kupferlegierung, Kupfer(I)-bromid und wasserfreiem Kaliumcarbonat in einem Solvens wie trockenem N-Methylpyrrolidinon unter einer inerten Atmosphäre bis zu 8 Stunden lang erhitzt. Dann wird das Solvens entfernt, und das als Zwischenprodukt gebildete Keton wird isoliert und auf üblichem Wege gereinigt.

Das Keton-Zwischenprodukt wird unter Stickstoff einer Suspension aus Natriumhydrid in einem trockenen Solvens wie Tetrahydrofuran zugesetzt. Das entsprechende Dialkylcarbonat wird hinzugefügt, und die gebildete Mischung wird etwa 18 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Alternativ kann das Dialkylcarbonat selbst als Solvens verwendet werden. Der Ketoester mit der Formel (III) wird isoliert und auf üblichem Wege gereinigt.

Die Amino-crotonsäureamide (II) sind entweder bekannte Verbindungen, oder sie können nach üblichen Verfahren hergestellt werden, zum Beispiel aus dem Ketoamid durch Umsetzen mit Ammoniak.

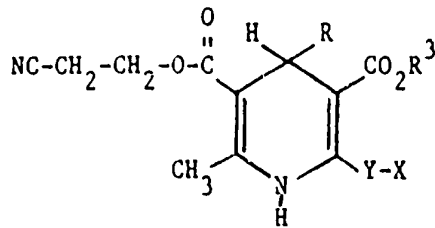
Ähnlich sind auch die Aldehyde RCHO entweder bekannte Verbindungen, oder sie können nach bekannten Verfahren in Übereinstimmung mit bereits veröffentlichter Literatur hergestellt werden.

In einem alternativen Verfahren zum Darstellen von Verbindungen mit der Formel (I), in denen Z C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-)alkoxy ist, wird eine Carbonsäure mit der Formel (V) mit Ammoniak oder einem Amin mit der Formel NHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> umgesetzt, worin R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X und Y wie oben definiert sind:



In einem typischen Verfahren wird die Verbindung mit der Formel (V) in Dichlormethan, das 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylchlorid und 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin enthält, bei Raumtemperatur gerührt, und der Ammoniak oder das Amin wird dann zugesetzt. Die erhaltene Verbindung mit der Formel (I) wird durch Eindampfen der Lösung, Extrahieren mit wäßriger Säure, Neutralisieren der wäßrigen Phase, Extrahieren der wäßrigen Phase mit Dichlormethan und Blitzchromatographie des Extrakts isoliert.

Die Verbindung mit der Formel (V) kann durch Hydrolyse einer Verbindung mit der Formel (VI)



(VI)

hergestellt werden.

Die Hydrolyse kann unter Verwendung von wäßrigem Natriumhydroxid und einem Solvens wie Dioxan ausgeführt werden. Die Verbindung mit der Formel (VI) kann mittels einer Hantzschschen Synthese unter Einsatz des entsprechenden Ketoesters mit der Formel (III), eines Aldehyds mit der Formel RCHO und von 3-Aminobut-2-ensäure-2-cyanoethylester hergestellt werden. Das oben beschriebene Herstellen der Verbindung mit der Formel (I) unter Einsatz der Verbindung mit der Formel (VI) erlaubt die Gewinnung von einzelnen optischen Isomeren der Verbindung (I), aber diese lassen sich durch die Bildung eines Salzes auf trennen. In einem Verfahren wird der unaufgetrennte Cyanoethylester mit der Formel (VI) in einer heißen Lösung eines alkoholischen Solvens wie Methanol gelöst und mit einem optischen Isomeren von 4-(2,4-Dichlorphenyl)-5,5-dimethyl-2-hydroxy-1,3,2-dioxaphosphorin-2-oxid versetzt, wobei sich eine Lösung der diastereomeren Salze bildet (ein Verfahren, das von W. den Hoeve, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* [1985] **50**, 4508 beschrieben wurde). Fraktioniertes Umkristallisieren des Salzes liefert ein Diastereocyanoethylester-Salz. Der freie Cyanoethylester kann durch Versetzen dieses Salzes mit einer Base wie Natriumcarbonat rückgewonnen werden.

Die aufgetrennten Cyanoethylester können mit Hilfe der oben beschriebenen Verfahren in die aufgetrennten Verbindungen mit der Formel (I) überführt werden.

Verbindungen mit der Formel (I), in denen Z OH oder  $-NR^4R^5$  ist, erhält man bequem mittels einfacher chemischer Umwandlungsreaktionen. So können beispielsweise Verbindungen mit der Formel (I), in denen Z Benzyloxy ist, einer üblichen katalytischen Hydrierung unterworfen werden, um die entsprechenden Verbindungen zu gewinnen, in denen Z OH ist. Das Säureprodukt oder ein Derivat davon, z. B. ein Säurechlorid, kann in die entsprechende Verbindung, in welcher Z  $-NR^4R^5$  ist, überführt werden, indem es unter passenden Bedingungen mit Ammoniak oder einem Amin  $R^4R^5NH$  umgesetzt wird. Für diese Umwandlungen geeignete Reagentien und Bedingungen werden den Fachleuten gut bekannt sein.

Die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch ihre Fähigkeit gezeigt, die plättchenaggregierende Aktivität des PAF *in vitro* zu inhibieren. Man testet wie folgt:

Man entnimmt Kaninchen oder Menschen Blutproben und gibt sie in 0,1 Vol. Ethylendiamintetraessigsäure-Dinatriumsalz-Puffer, und die Proben werden 15 min lang zentrifugiert, um plättchenreiches Plasma zu erhalten. Das Plasma wird weiter zentrifugiert, wobei man ein Blutplättchen-Pellet erhält, das mit einer Pufferlösung (4 mM  $KH_2PO_4$ , 6 mM  $Na_2HPO_4$ , 100 mM NaCl, 0,1 % Glucose und 0,1 % Rinderserumalbumin, pH 7,25) gewaschen und schließlich mit Pufferlösung auf eine Konzentration von  $2 \times 10^8$  Plättchen/ml resuspendiert wird. Eine Probe (0,5 ml) wird unter Rühren zwei Minuten lang bei 37°C in einem Paton-Aggregometer vorinkubiert, entweder nur mit dem Träger oder mit dem Träger, der die jeweils zu testende Verbindung enthält. PAF wird in ausreichender Konzentration zugesetzt, um in Abwesenheit von Testverbindung ( $10^{-8}$  bis  $10^{-9}$  molar) eine maximale Aggregationsreaktion zu bewirken, und die Thrombozytenaggregation wird gemessen, indem man den Anstieg der Lichttransmission der Lösung verfolgt. Das Experiment wird in Anwesenheit von Testverbindungen über einen Konzentrationsbereich hinweg wie Jetholt, und die Konzentration an Verbindung, die zur Senkung der Reaktion auf 50% ihres maximalen Wertes benötigt wird, wird als  $IC_{50}$ -Wert aufgezeichnet.

Die Aktivität der Verbindungen mit der Formel (I) wird außerdem *in vivo* durch ihre Fähigkeit gezeigt, Mäuse vor der letalen Wirkung einer PAF-Injektion zu bewahren. Eine Mischung aus PAF (50 µg/kg) und DL-Propranolol (5 mg/kg) in 0,9 % Gew./Vol. Natriumchlorid wird über eine Schwanzvene in Mäuse injiziert (0,2 ml). Die zu testenden Verbindungen werden entweder direkt vor der PAF/Propranolol-Injektion in die Schwanzvene injiziert oder oral zwei Stunden vorher mittels einer Sonde verabreicht. Die Verbindungen werden bei verschiedenen Konzentrationen an Gruppen von 5 Mäusen getestet, und die Dosis, die die Sterblichkeit auf 50% senkt, wird als der  $PD_{50}$ -Wert aufgezeichnet.

Die Verbindungen werden auch auf ihre Fähigkeit untersucht, durch PAF induzierte Bronchokonstriktion in anästhetisierten Meerschweinchen zu vermindern. In diesem Test wird die Luftwege-Resistenz und die dynamische Lungen-Compliance aus Aufzeichnungen von Luftstrom und transpleuralem Druck und der Berechnung des Atemvolumens errechnet. Die durch PAF (100 ng/kg) induzierte Bronchokonstriktion wird bestimmt. Eine Stunde nach der ersten PAF-Dosis wird die zu untersuchende Verbindung verabreicht, und der Test wird wiederholt. Die Fähigkeit der Verbindung, die bronchokonstriktorische Wirkung von PAF zu mindern, wird als Verhältnis aufgezeichnet.

Für die therapeutische Anwendung werden die Verbindungen mit der Formel (I) im allgemeinen in Mischung mit einem pharmazeutischen Träger gegeben, der in Hinblick auf den vorgesehenen Weg der Verabreichung und die pharmazeutische Standardpraxis ausgewählt ist. Beispielsweise können sie oral in Form von Tabletten, die solche Träger wie Stärke oder Lactose enthalten, oder in Kapseln oder Ovula, entweder allein oder in Mischung mit Trägern, oder in Form von Aroma- oder Farbstoffe enthaltenden Elixieren oder Suspensionen verabreicht werden. Sie können parenteral injiziert werden, zum Beispiel intravenös, intramuskulär oder subkutan. Für die parenterale Verabreichung werden sie am besten in Form einer sterilen, wäßrigen Lösung eingesetzt, die andere Substanzen enthalten kann, zum Beispiel ausreichend Salze oder Glucose, um die Lösung mit Blut isotonisch zu machen.

Für die Verabreichung an Menschen bei der Heilbehandlung oder Prophylaxe von allergischen Zuständen der Lunge und von Arthritis werden orale Dosierungen der Verbindungen im allgemeinen im Bereich von 2-1000 mg täglich für einen durchschnittlichen erwachsenen Patienten (70 kg) liegen. So enthalten einzelne Tabletten oder Kapseln für einen typischen erwachsenen Patienten 1 bis 500 mg aktive Verbindung in einem geeigneten pharmazeutischen Vehikel oder Träger. Dosierungen für die intravenöse Verabreichung sollten typischerweise je nach Bedarf im Bereich von 1 bis 10 mg pro Einzeldosis

liegen. Für die Behandlung von allergischen und bronchialen hyperreaktiven Zuständen kann Inhalation mittels eines Zerstäubers oder eines Aerosols der bevorzugte Weg der Medikamentengabe sein. Die auf diesem Weg gegebenen Dosismengen sollten je nach Bedarf im Bereich von 0,1 bis 50 mg pro Einzeldosis liegen. In der Praxis wird der Arzt die tatsächliche Dosis bestimmen, die für den jeweiligen Patienten am besten geeignet sein wird, und diese wird mit dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion des jeweiligen Patienten schwanken. Die obengenannten Dosierungen sind exemplarisch für den Durchschnittsfall, aber es kann natürlich individuelle Umstände geben, unter denen höhere oder niedrigere Dosen angebracht sind, und auch diese befinden sich innerhalb des Rahmens dieser Erfindung.

So stellt die Erfindung in einer weiteren Ausgestaltung eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung, die eine Verbindung mit der Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger umfaßt.

Die Erfindung schließt auch eine Verbindung mit der Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze für die Anwendung in der Medizin, insbesondere bei der Behandlung von allergischen und entzündlichen Zuständen in einem Menschen, ein.

Die Herstellung der Verbindungen mit der Formel (I) wird weiterhin durch die folgenden Beispiele erläutert.

#### Herstellungsbeispiele

##### Beispiel 1

#### 4-(2-Chlorphenyl)-5,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-2-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)phenyl]-5-[N-(2-pyridyl)-carbamoyl]-pyridin

Eine Mischung aus 4'-(2-Methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)-benzoylessigsäureethylester (475 mg, 1,47 mmol), N-(2-Pyridyl)-3-aminocrotonsäureamid (260 mg, 1,47 mmol) und 2-Chlorbenzaldehyd (207 mg, 1,47 mmol) in absolutem Ethanol wurde unter Stickstoff 8 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Man ließ die Lösung abkühlen und entfernte das Solvens unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie gereinigt (Gradientenelution mit 5% Diethylamin/Ethylacetat und Methanol), und die produkthaltigen Fraktionen werden eingeeengt. Das feste Produkt wurde durch Ausrühren mit Diethylether/Ethylacetat weiter gereinigt, dann wurde der Feststoff abfiltriert und im Vakuum getrocknet und man erhielt die Titelverbindung (280 mg, 31%), Smp. 226–228°C.

#### Analyse %:

Gefunden: C 66,86 H 4,76 N 13,72

Berechnet (für das Semihydrat):

C 66,50 H 4,92 N 13,68.

#### Beispiele 2–28

Weitere Verbindungen mit der allgemeinen Formel (Ia) wurden in Analogie zum Verfahren des Beispiels 1 hergestellt, wobei jeweils der entsprechende Aldehyd, der entsprechende 4'-substituierte Benzoylessigester und N-substituiertes Crotonsäureamid eingesetzt wurden:



Die Verbindungen sind in Tabelle I gezeigt.

TABELLE 1

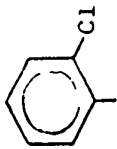
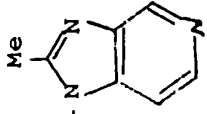
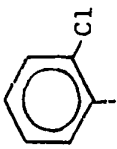
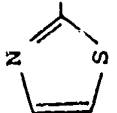

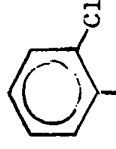
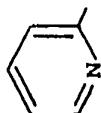
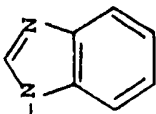
Beispiel Nr.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Smp. °C	Ausbeute %	Analyse % (Theoret. Werte in Klammern.) C H N
2		t-Bu	H	Et		156-159	15	67.82 5.80 11.72 (67.86 5.87 11.99)
3			H	Me		235-238 (Zers.)	16	59.59 4.5 11.83 #(59.53 4.65 11.96)
4			H	Et		208-211 (Zers.)	7	68.39 4.67 11.61 *(68.16 4.88 11.69)

TABELLE 1 (Forts.)

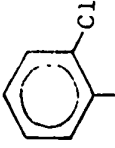
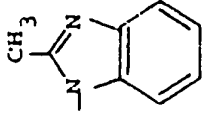
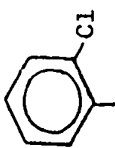
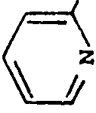
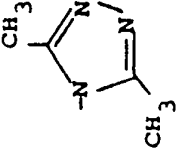
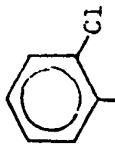
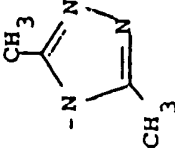
Beispiel Nr.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Smp. °C	Ausbeute %	Analyse % (Theoret. Werte in Klamm.) C H N
5		t-Ru	H	Et		157-159	25	69.80 5.97 9.50 (70.03 6.05 9.61)
6			H	Et		188-189	43	64.29 5.00 14.14 *(64.41 5.23 14.54)
7		t-Bu	H	Et		161-162	20	64.84 6.07 12.60 *(64.68 6.33 12.57)

TABELLE I (Forts.)

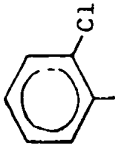
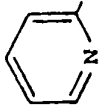
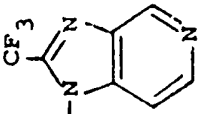
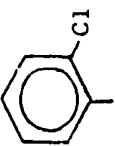
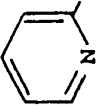
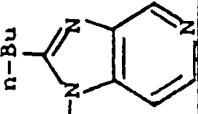
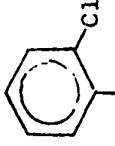
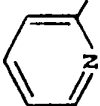
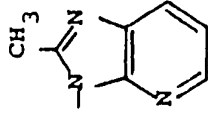
Beispiel Nr.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Smp. °C	Ausbeute %	Analyse % (Theoret. Werte in Klamm.) C H N
8			H	Et		135-138	7	** ( NMR-Daten siehe unten)
9			H	Et		202-204	18	67.68 5.56 12.31 #(67.55 5.71 12.52)
10			H	Et		197-199	10	66.50 4.89 13.63 *(66.49 4.92 13.69)

TABELLE 1 (Forts.)

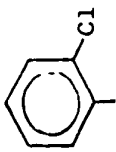
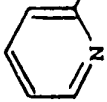
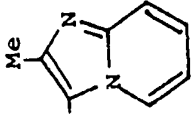
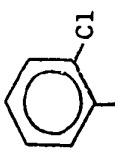
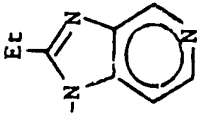
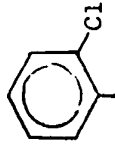
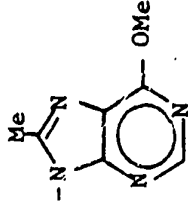
Beispiel Nr.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Sup. °C	Ausbeute %	Analyse % (Theoret. Werte in Klamm.) C H N
11			H	Et		190-191	15	68.00 5.00 11.40 Δ (68.56 5.14 11.34)
12		2-pyridyl	H	Et		255-257	13	67.20 5.00 13.09 (66.92 5.13 13.3)*
13		2-pyridyl	H	Et		220-222	27	63.30 4.74 15.09 (63.29 4.84 15.20)*

TABELLE 1 (Forts.)

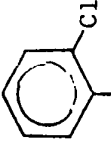
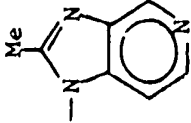
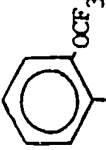
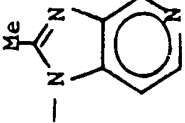
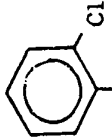
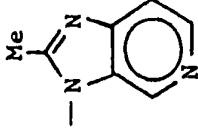
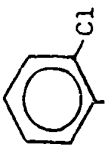
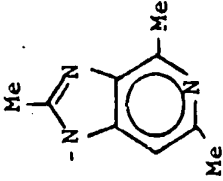
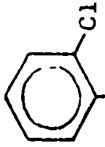
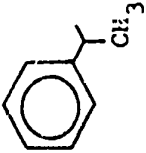
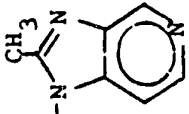
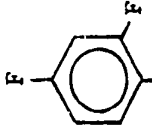
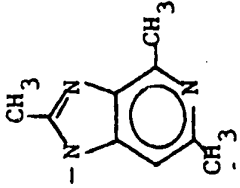
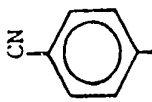
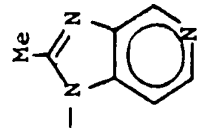
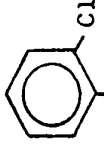
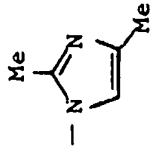
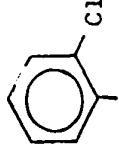
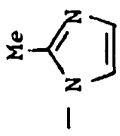
Beispiel Nr.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Smp. °C	Ausbeute %	Analys.e % (Theoret. Werte in Klamm.) C H N
14		H	H	Et		200-202	14	63.64 5.03 12.41 (63.78 5.16 12.82)+
15		2-pyridyl	H	Et		235-238	4	62.63 4.53 12.29 (62.49 4.65 12.49)+
16		2-pyridyl	H	Et		238-240	13	67.24 4.84 13.78 (67.48 4.83 13.89)

TABELLE 1 (Forts.)

Beispiel Nr.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Smp. °C	Aus- beute	Analyse % (Theoret. Werte in Klamm.) C H N
17		2-pyridyl	H	Et		196-198	21	66.58 5.15 12.93 (66.40 5.42 12.91)+
18			H	Et		115-122	15	# 1
19		H	H	Et		158-160	13	64.25 5.29 12.45 (64.68 5.43 12.16)‡

470628

TABELLE 1 (Forts.)

Beispiel Nr.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Smp. °C	Ausbeute %	Analysenwerte (Theoret. Werte in Klamm.) C H N
20		2-pyridyl	H	Et		246-250	5	# 2
21		2-pyridyl	H	Et		221-225	14	67.63 5.16 12.20 (67.66 5.32 12.33)
22		2-pyridyl	H	Et		232-236	7	65.92 4.97 12.38 (66.13 5.19 12.44)*

470622

TABELLE 1 (Forts.)

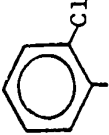
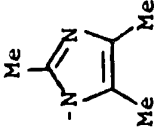
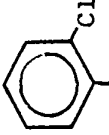
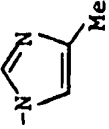
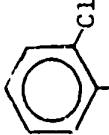
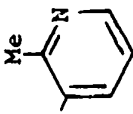
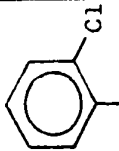
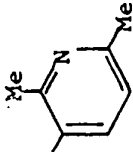
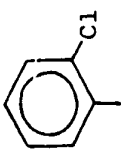
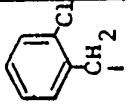
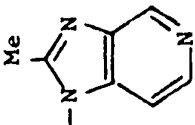
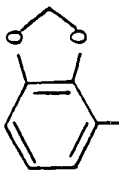
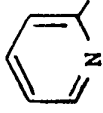
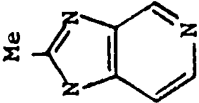
Beispiel Nr.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Smp. °C	Aus- beute %	Analyse % (Theoret. Werte in Klamm.) C H N
23		2-pyridyl	H	Et		188-193	2	67.86 5.48 11.99 (68.09 5.54 12.03)
24		2-pyridyl	H	Et		229-234	15	66.68 5.24 12.48 (66.81 5.22 12.25)++
25		2-pyridyl	H	Et		188-192	9	69.83 5.35 9.96 (70.14 5.17 9.91)

TABELLE 1 (Forts.)

Beispiel Nr.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Smp. °C	Aus- beute %	Analyse % (Theoret. Werte in Klamm.) C H N
26		2-pyridyl	H	Et		231-234	2	69.48 5.32 9.42 (69.44 5.48 9.53)*
27		2-pyridyl	H			181-183	46	65.53 4.30 11.52 (65.92 4.40 11.83)*
28			H	Et		195-199°	8 <sup>±</sup>	66.05 4.89 12.77 (65.98 5.14 13.09) <sup>φ</sup>

- \* Berechnet für das Semihydrat
- Berechnet für das  $\frac{1}{2}$  EtOAc ·  $\frac{1}{2}$  H<sub>2</sub>O-Solvat
- # Berechnet für das  $\frac{1}{4}$  Isopropylalkohol-  $\frac{1}{2}$  H<sub>2</sub>O-Solvat
- ^ Berechnet für  $\frac{3}{4}$  H<sub>2</sub>O
- + Berechnet das Hydrat
- + + Berechnet als  $\frac{1}{4}$  EtOAc
- #<sub>1</sub> <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) für die 1:1-Mischung der Diastereomeren  
0,96 (3H, t, J 7 Hz), 0,97 (3H, t, J 7 Hz), 1,44 (2H, d, J 7 Hz), 1,45 (2H, d, J 7 Hz), 2,26 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,61 (6H, s), 3,90 (4H, m), 5,08 (2H, m), 5,45 (1H, s), 5,48 (1H, s), 5,74 (1H, s), 5,76 (1H, s), 6,03 (2H, m), 7,03–7,69 (32H, complex), 8,39 (2H, d, J 7 Hz), 9,09 (2H, s).
- #<sub>2</sub> <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
1,00 (3H, t, J 7 Hz), 2,47 (3H, s), 2,61 (3H, s), 3,97 (2H, m), 5,23 (1H, s), 6,42 (2H, s), 7,03 (1H, d, J 6 Hz), 7,10 (1H, d, J 5 Hz), 7,42 (2H, d, J 7 Hz), 7,60 (2H, d, J 7 Hz), 7,66 (4H, m), 7,90 (1H, s), 8,19 (1H, d, J 7 Hz), 8,24 (1H, d, J 6 Hz), 8,29 (1H, d, J 5 Hz), 9,04 (1H, s).
- \*\* <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,00 (3H, t, J 7 Hz), 2,31 (3H, s), 3,93 (2H, m), 5,63 (1H, s), 5,99 (1H, s), 7,02 (1H, dd, J 6 and 7 Hz), 7,21 (2H, m), 7,28–7,37 (3H, m), 7,51 (2H, d, J 9 Hz), 7,63 (1H, m), 7,66 (2H, d, J 9 Hz), 8,15 (2H, m), 8,28 (1H, m), 8,55 (1H, d, J 6 Hz), 9,31 (1H, br s).
- ≠ Die Verbindung wurde aus der Hantzsch Reaktion als kovalentes Hydrat isoliert und durch Rückflüßerhitzen in Toluol in Gegenwart von para-Toluolsulfonsäure in das Dihydropyridin überführt.
- ∅ Berechnet als  $\frac{5}{4}$  H<sub>2</sub>O

**Beispiel 29****4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-2-[4-(3,5-dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-5-[N-(2-pyridyl)-carbamoyl]pyridin****(a) 2-[4'-(3,5-Dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)benzoyl]-3-(2'-chlorphenyl)propensäureethylester**

Eine Mischung aus 4'-(3,5-Dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)benzoyl-essigsäureethylester (618 mg, 2,15 mmol), 2-Chlorbenzaldehyd (302 mg, 2,15 mmol) und Piperidin (2 Tropfen) in Isopropanol (10 ml) wurde 72 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile der Mischung wurden durch Eindampfen entfernt, und der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie gereinigt (wobei mit Ethylacetat eluiert wurde), und hierbei erhielt man die Titelverbindung (600 mg, 68% Ausbeute).

**(b) 4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-2-[4-(3,5-dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-5-[N-(2-pyridyl)carbamoyl]pyridin**

Eine Mischung des Produktes aus Stufe (a) (566 mg, 1,38 mmol) und N-(2-Pyridyl)-3-aminocrotonsäureamid (245 mg, 1,38 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde unter Stickstoff 8 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Das Solvens wurde entfernt, und der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie gereinigt (wobei mit 2% Diethylamin in Ethylacetat eluiert wurde), und hierbei erhielt man die Titelverbindung (50 mg, 6%) in Form eines weißen Feststoffs, Smp. 130°C.

**Analyse %:**

Gefunden:	C 63,36	H 5,43	N 13,96
Berechnet:	C 63,42	H 5,01	N 14,32.

Die Verbindung des Beispiels 1 wurde ebenfalls nach diesem Verfahren hergestellt, wobei 4'-(2-Methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoylessigsäureethylester anstelle von 4'-(3,5-Dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)benzoylessigsäureethylester eingesetzt wurde. Die Analyse des Produkts war mit der in Beispiel 1 angegebenen identisch.

**Beispiel 30****4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-2-[4-(4-methyloxazol-5-yl)phenyl]-5-[N-(2-pyridyl)carbamoyl]pyridin**

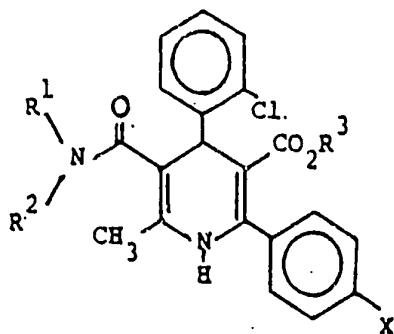
Eine Mischung aus 4'-(4-Methyloxazol-5-yl)benzoylessigsäure-ethylester (260 mg, 1,0 mmol), N-(2-Pyridyl)-3-aminocrotonsäureamid (160 mg, 1,1 mmol) und 2-Chlorbenzaldehyd (160 mg, 1,1 mmol) in Ethanol (10 ml), die einen Tropfen Essigsäure enthielt, wurde unter Stickstoff 16 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Man ließ die Lösung abkühlen und dampfte das gesamte flüchtige Material unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wurde durch Chromatographie über Silicagel (Elution mit Ethylacetat) gereinigt, wobei man ein schwachgelbes Öl erhielt. Ausrühren mit wasserfreiem Diethylether lieferte die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (24 mg, 5%), Smp. 176–179°C.

**Analyse %:**

Gefunden:	C 66,56	H 5,22	N 9,29
Berechnet			
(für das Semi-Etherat):	C 66,90	H 5,42	N 9,46.

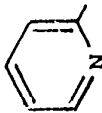
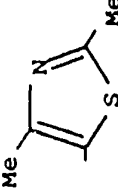
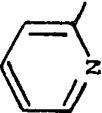
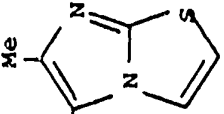
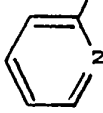
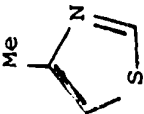
**Beispiele 31-33**

Weitere Verbindungen mit der nachstehenden Formel wurden in Analogie zum Verfahren des Beispiels 30 hergestellt, wobei 2-Chlorbenzaldehyd und der entsprechende 4'-substituierte Benzoylessigsäureester eingesetzt wurden.



Die Verbindungen sind in Tabelle 2 gezeigt.

TABELLE 2

Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Smp. °C	Aus- beute (%)	Analyse % (Theoret. Werte in Klamm.) C H N
31		H	Et		215 (unscharf)	8	64.82    4.83    9.30 (64.69    5.01    9.43) (Semihydrat)
32		H	Et		164-166	6	64.36    5.21    10.74 (64.80    5.14    10.82) (Semietherat)
33		H	Et		193-200	6	65.02    4.83    9.62 (65.2    4.76    9.81)

**Beispiel 34****a) (±)-4-(2-Chlorphenyl)-5-(2-cyanoethoxycarbonyl)-1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-2-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)phenyl]pyridin**

Eine Mischung aus 4'-(2-Methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)-benzoylessigsäureethylester (7,50 g, 23,1 mmol), 2-Chlorbenzaldehyd (3,255 g, 23,1 mmol) und 3-Aminobut-2-ensäure-2-cyanoethylester (3,557 g, 23,1 mmol) in Ethanol (60 ml) wurde wie in Beispiel 1 beschrieben zur Umsetzung gebracht. Reinigen des Rohprodukts durch Blitzchromatographie (wobei mit Ethylacetat/Diethylamin 19:1 eluiert wurde) und anschließendes Ausrühren mit Ether ergab die Titelverbindung in Form eines schmutzig-weißen Feststoffs (5,875 g, 44%), Smp. 177–179°C.

**Analyse %:**

Gefunden: C 65,59 H 4,81 N 11,89

Berechnet

für C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: C 66,03 H 4,85 N 12,03.**b) Auftrennung über das Salz mit 4-(2,4-Dichlorphenyl)-5,5-dimethyl-2-hydroxy-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-oxid**

Eine Lösung des wie oben beschrieben hergestellten (±)-Cyanoethylesters (2,340 g, 4,02 mmol) in 20 ml heißem Methanol wurde mit (-)-4-(2,4-Dichlorphenyl)-5,5-dimethyl-2-hydroxy-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-oxid (W. den Hoeve, H. Wynberg, J. Org. Chem., [1985], 50, 4508) (1,250 g, 4,02 mmol) versetzt, wobei sich eine Lösung der diastereomeren Salze bildete. Das Solvens wurde abgedampft, und die Kristallisation wurde durch Ausrühren mit Ethylacetat und Kühlen induziert.

Die gebildeten Salze wurden aus Methanol/Toluol umkristallisiert, wobei man das (-)-Cyanoethylester-Salz (207 mg) erhielt. Die Mutterlaugen wurden unter vermindertem Druck eingeeengt und aus Dichlormethan/Ethylacetat umkristallisiert, was weitere 350 mg des (-)-Cyanoethylester-Salzes lieferte,

Smp. 141–144°C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -36,9° (c = 0,52, Ethanol).Das <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) zeigte, daß das Diastereomerenverhältnis 92% betrug.**Analyse %:**

Gefunden: C 56,91 H 4,70 N 7,72

Berechnet

für C<sub>43</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>P × H<sub>2</sub>O:

C 56,68 H 4,76 N 7,69.

Versetzen dieses Salzes mit Base (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und Extrahieren mit Dichlormethan lieferte die freie (-)-Cyanoethylester-Base (271 mg), Smp. 177–179°C (EtOAc), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -38,2° (c = 0,28, Ethanol).

**Analyse %:**

Gefunden: C 65,75 H 4,86 N 12,02

Berechnet

für C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: C 66,03 H 4,85 N 12,03.

Analog dazu wurde der (±)-Cyanoethylester (3,492 g, 6,0 mmol) mit (+)-4-(2,4-Dichlorphenyl)-5,5-dimethyl-2-hydroxy-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-oxid (1,866 g, 6,0 mmol) versetzt, und die entstandenen Salze wurden aus Methanol/Toluol und dann aus Dichlormethan/Ethylacetat umkristallisiert, wobei man das optisch reine (+)-Cyanoethylester-Salz (2,30 g) erhielt. Das Salz wurde wie oben beschrieben versetzt, was nach Umkristallisieren aus Ethylacetat die freie (+)-Cyanoethylester-Base (735 mg) ergab, Smp. 177–179°C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +38,9° (c = 0,27, Ethanol).

**Analyse %:**

Gefunden: C 66,02 H 4,94 N 12,20.

**(c) (-)-4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-2-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)phenyl]pyridin-5-carbonsäure**

Eine Mischung aus dem (-)-Cyanoethylester aus (b) oben (271 mg, 0,566 mmol) und wässrigem Natriumhydroxid (2,54 ml, 0,55 M, 1,40 mmol) in Dioxan (7,5 ml) wurde unter Stickstoff bei Raumtemperatur eine Stunde lang gerührt. Salzsäure (1,40 ml, 1 M, 1,40 mmol) wurde tropfenweise hinzugefügt, und die Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der entstandene gelbe Feststoff wurde in Wasser suspendiert, abfiltriert und im Vakuum getrocknet und lieferte dabei die Titelverbindung (200 mg, 81%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0,8 (3H, t, J 7 Hz), 2,28 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,71 (2H, q, J 7 Hz), 5,37 (1H, s), 7,11 (1H, d, J 6 Hz), 7,15 (1H, m), 7,28 (2H, m), 7,49 (1H, m), 7,53 (2H, d, J 8 Hz), 7,63 (2H, d, J 8 Hz), 8,34 (1H, d, J 6 Hz), 8,93 (1H, s), 9,09 (1H, s).

(+)-4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-2-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)pyridin-5-carbonsäure

Der (+)-Cyanoethylester aus (b) oben (531 mg, 0,91 mmol) wurde nach dem oben für die (-)-5-Carbonsäure beschriebenen Verfahren in die (+)-5-Carbonsäure überführt. Das Produkt war ein gelber Feststoff (340 mg, 71%), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 96,9° (c = 0,295, Ethanol).

**(d) (+)-4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-2-[4-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)phenyl]-5-(N-(2-pyridyl)carbamoyl)pyridin**

Die wie oben hergestellte (-)-5-Carbonsäure (200 mg, 0,378 mmol) wurde unter Stickstoff bei Raumtemperatur in trockenem Dichlormethan (10 ml) suspendiert. 4-(N,N-Dimethylamino)-pyridin (115 mg, 0,945 mmol) und in der Folge 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylchlorid (286 mg, 0,945 mmol) wurden zugesetzt, und die gebildete Mischung wurde bei Raumtemperatur 2 1/2 Stunden lang gerührt, wobei sich eine gelbe Lösung bildete. 2-Aminopyridin (355 mg, 3,78 mmol) wurde hinzugefügt, und die Mischung wurde nochmals für 4 1/2 Stunden gerührt. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, in 0,1 N wäßriger Salzsäure gelöst, und die Lösung wurde mit Ether (30 ml) gewaschen. Die wäßrige Lösung wurde durch Zugabe von wäßrigem gesättigtem Hydrogencarbonat basisch gemacht, und das Produkt wurde in Dichlormethan (4 x 30 ml) hineinextrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), unter vermindertem Druck eingeeengt und durch Blitzchromatographie gereinigt (unter Eluieren mit Ethylacetat: Diethylamin, 19:1), wobei ein gelbes Gummi entstand (105 mg). Dieses Material wurde in Ether suspendiert, mit Ultraschallbehandlung in ein Pulver überführt, und dieses wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet, Smp. 223–225°C.  $[\alpha]_{589}^{25} = +62,0^{\circ}$  (c = 0,25, Ethanol).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,02 (3H, t, J 7 Hz), 2,32 (3H, s), 2,63 (3H, s), 3,94 (2H, q, J 7 Hz), 5,65 (1H, s), 5,94 (1H, br's), 7,03 (1H, dd, J 5 and 7 Hz), 7,15 (1H, d, J 6 Hz), 7,20 (1H, t, J 8 Hz), 7,33 (2H, m), 7,45 (2H, d, J 8 Hz), 7,68 (4H, m), 8,09 (1H, br s), 8,19 (1H, d, J 8 Hz), 8,29 (1H, d, J 5 Hz), 8,38 (1H, d, J 6 Hz), 9,09 (1H, s).

Nach demselben Verfahren wurde die (+)-5-Carbonsäure (250 mg, 0,473 mmol) in das (-)-5-[N-(2-Pyridyl)amid (76 mg) überführt, Smp. 217–219°C,  $[\alpha]_{589}^{25} = -55,3^{\circ}$  (c = 0,215, Ethanol).

**Beispiel 35****4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-(2-methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)pyrid-5-yl]-5-[N-(2-pyridyl)carbamoyl]pyridin**

Eine Lösung aus 2-(2-Methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)pyrid-5-yl-essigsäureethylester (324 mg, 1,0 mmol), 3-Amino-N-(2-pyridyl)-but-2-enamid (178 mg, 1,0 mmol) und 2-Chlorbenzaldehyd (140 mg, 1,0 mmol) in Ethanol (4 ml) wurde 5 Stunden lang unter Stickstoff rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Hilfe von Blitzchromatographie gereinigt (wobei man mit Ethylacetat:Methanol, 6:1, eluierte), worauf man eine Suspension des eluierten Produkts in Ether/Ethylacetat (3:1) 45 Minuten lang einer Ultraschallbehandlung unterwarf. Das schmutzig-weiße Produkt wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet und ergab die Titelverbindung, 140 mg (23%), Smp. 242–243°C.

**Analyse %:**

Gefunden: C 64,11 H 4,56 N 15,52

Berechnet für

C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> × 3/4H<sub>2</sub>O: C 63,96 H 4,79 N 15,82.

Die folgenden Herstellungsbeispiele beziehen sich auf Zwischenprodukte, die zum Herstellen der Verbindungen mit der Formel (I) geeignet sind.

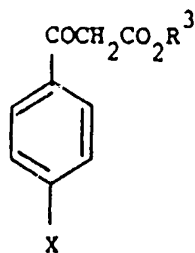
**Herstellungsbeispiel 1****4'-(2-Methylbenzimidazol-1-yl)benzoylessigsäureethylester**

Unter Stickstoff wurde eine Suspension aus aktiviertem Zinkstaub (994 mg, 15,2 mmol) in trockenem THF (10 ml) 10 Minuten lang mit Ultraschall behandelt, dann wurden drei Tropfen Bromessigsäureethylester zugegeben. Die Mischung wurde 10 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt, worauf man 1-(4-Cyanophenyl)-2-methylbenzimidazol (708 mg, 3,04 mmol) auf einmal zusetzte. Man gab eine Lösung aus Bromessigsäureethylester (1,35 ml, 12,1 mmol) in trockenem THF (4 ml) über eine Stunde hinweg tropfenweise zu der unter Rückfluß siedenden Mischung hinzu, und nach weiteren 10 Minuten wurde diese auf Raumtemperatur gekühlt und mit THF (19,5 ml) verdünnt. 50%iges wäßriges Kaliumcarbonat (4 ml) wurde zugegeben, und die Mischung wurde 30 Minuten lang kräftig gerührt. Die organische Lösung wurde durch Arbocel-Filterhilfsmittel (Handelsname) filtriert, und die anorganischen Salze und der Filterkuchen wurden mit THF (90 ml) gewaschen. Zu den vereinigten organischen Lösungen wurde verdünnte Salzsäure (10 ml) zugegeben, und die zweiphasige Mischung wurde bei Raumtemperatur 14 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Salzlösung und Dichlormethan aufgetrennt, und die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und zu einem gelben Öl eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Blitzchromatographie (Et<sub>2</sub>O/EtOAc, 1:1) lieferte die Titelverbindung (526 mg) in Form eines schwach gelben Feststoffs.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,33 (3H, t, J 7 Hz), 2,59 (3H, s), 4,1 (2H, s), 4,29 (2H, q, J 7 Hz), 7,15–7,35 (3H, m), 7,56 (2H, d, J 9 Hz), 7,79 (1H, d, J 8 Hz), 8,20 (2H, d, J 9 Hz).

**Herstellungsbispiele 2-20**

Weitere Ketoester mit der Formel (III) wurden aus den entsprechenden Nitrilen analog zum allgemeinen Verfahren des Beispiels 1 hergestellt. Der Hydrolyse-Schritt erforderte jedoch das 15- bis 20minütige Rühren einer zweiphasigen Mischung einer Lösung des Rohprodukts in Dichlormethan mit 20%iger Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur.



(III)

Die Verbindungen sind in Tabelle 3 dargestellt.

TABELLE 3

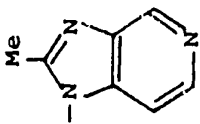
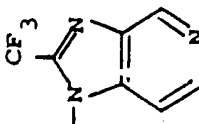
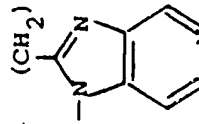
Herstellungs- beispiel Nr.	R <sup>3</sup>	X	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )
2	Et		1.32 (3H, t, J 6Hz), 2.61 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.28 (2H, q, J 6Hz), 7.16 (1H, d, J 6Hz), 7.55 (2H, d, J 9 Hz), 8.23 (2H, d, J 9Hz), 8.46 (1H, d, J 6Hz), 9.09 (1H, s).
3	Et		1.29 (3H, t, J 7 Hz), 4.11 (2H, s), 4.26 (2H, q, J 7 Hz), 7.21 (1H, d, J 5 Hz), 7.60 (2H, d, J 8 Hz), 8.22 (2H, d, J 8 Hz), 8.59 (1H, d, J 5 Hz), 9.34 (1H, s).
4	Et		0.90 (3H, t, J 6Hz), 1.32 (3H, t, J 6 Hz), 1.29-1.40 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.84 (2H, t, J 7 Hz), 4.09 (2H, s), 4.28 (2H, q, J 6 Hz), 7.09 (1H, d, J 4 Hz), 7.53 (2H, d, J 7 Hz), 8.22 (2H, d, J 7 Hz), 8.41 (1H, d, J 4 Hz), 9.11 (1H, s).

TABELLE 3 (Forts.)

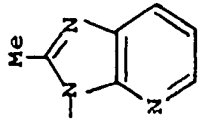
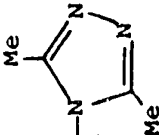
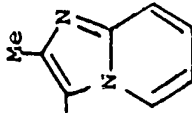
Herstellungsbeispiel Nr.	R <sup>3</sup>	X	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )
5	Et		<p>1.34 (3H, t, J 6 Hz), 2.64 (3H, s) 4.08 (2H, s), 4.29 (2H, q, J 6 Hz), 7.31 (1H, m), 7.65 (2H, d, J 9 Hz), 8.06 (1H, d, J 7 Hz), 8.22 (2H, d, J 9 Hz), 8.35 (1H, d, J 4 Hz).</p>
6	Et		<p>1.31 (3H, t, J 6 Hz), 2.31 (6H, s), 4.08 (2H, s), 4.29 (2H, q, J 6 Hz), 7.39 (2H, d, J 8 Hz), 8.17 (2H, d, J 8 Hz).</p>
7	Et		<p>1.34 (3H, t, J 7 Hz), 2.56 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.30 (2H, q, J 7 Hz), 6.82 (1H, t, J 6 Hz), 7.25 (1H, t, J 6 Hz), 7.65 (1H, d, J 6 Hz), 7.66 (2H, d, J 8 Hz), 8.14 (2H, d, J 8 Hz), 8.22 (1H, d, J 6 Hz).</p>

TABELLE 3 (Forts.)

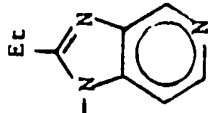
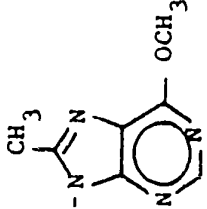
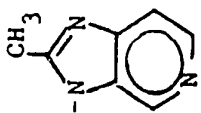
Herstellungs- beispiel Nr.	R <sup>3</sup>	X	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )
8	Et		1.16 (3H, t, J 7Hz), 1.28 (3H, t, J 7Hz), 2.74 (2H, q, J 7Hz), 3.98 (2H, s), 4.13 (2H, q, J 7Hz), 6.99 (1H, d, J 7Hz), 7.45 (2H, d, J 8Hz), 8.11 (2H, d, J 8Hz), 8.23 (1H, d, J 7Hz), 8.94 (1H, s).
9	Et		1.33 (3H, t, J 7Hz), 2.62 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.25 (3H, s), 4.28 (2H, q, J 7Hz), 7.61 (2H, d, J 8Hz), 8.22 (2H, d, J 8Hz), 8.53 (1H, s).
10	Et		1.30 (3H, t, J 7Hz), 2.62 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.29 (2H, q, J 7Hz), 7.71 (1H, d, J 6Hz), 7.99 (2H, d, J 8Hz), 8.25 (2H, d, J 8Hz), 8.52 (1H, d, J 6Hz), 8.60 (1H, s).

TABELLE 3 (Forts.)

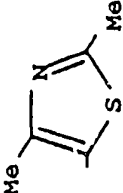
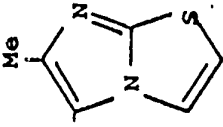
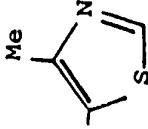
Herstellungs- beispiel Nr.	R <sup>3</sup>	X	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )
17	Et		1.32 (3H, m), 2.52 und 2.74 (jew. 3H, s), 4.02 (2H, s), 4.27 (2H, m), 7.53 und 8.01 (jew. 2H, d, J = 8Hz).
18	Et		1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.52 (3H, s), 4.03 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.5 Hz), 6.91 und 7.33 (jew. 1H, d, J = 4Hz), 7.58 und 8.09 (jew. 2H, d, J = 9.5 Hz).
19	Et		1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.63 (3H, s), 4.03 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.61- und 8.04 (jew. 2H, d, J = 8Hz) und 8.77 (1H, s).

TABELLE 3 (Forts.)

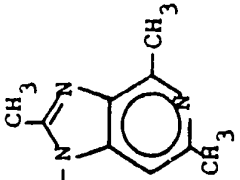
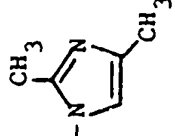
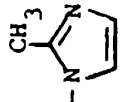
Herstellungs- beispiel Nr.	R <sup>3</sup>	X	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )
11	Et		1.36 (3H, t, J 6Hz), 2.59 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.90 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.19 (2H, q, J 6Hz), 7.55 (2H, d, J 9Hz), 7.97 (2H, d, J 9Hz), 8.21 (1H, s).
12	Et		1.30 (3H, t, J = 6Hz), 2.27 und 2.41 (jeweils 3H, s), 4.05 (2H, s), 4.25 (2H, q, J = 6Hz), 6.80 (1H, s), 7.44 und 8.10 (jewe. 2H, d, J = 9Hz).
13	Et		1.30 (3H, t, J = 6Hz), 2.43 (3H, s) 4.06 (2H, s), 4.25 (2H, q, J = 6Hz), 7.08 (2H, d, J = 2Hz), 7.47 und 8.11 (jewe. 2H, d, J = 9Hz).

TABELLE 3 (Forts.)

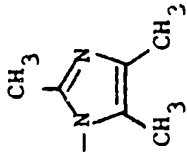
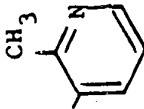
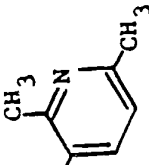
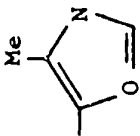
Herstellungs- beispiel Nr.	R <sup>3</sup>	X	<sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> )
14	Et		1.30 (3H, t, J = 6Hz), 1.97, 2.20 und 2.25 (jew. 3H, s), 4.05 (2H, s), 4.25 (2H, q, J = 6Hz) 7.34 und 8.13 (jew. 2H, d, J = 9Hz).
15	Et		1.30 (3H, t, J = 6Hz), 2.54 (3H, s), 4.06 (2H, s) 4.25 (2H, q, J = 6Hz), 7.25 (1H, m), 7.45 (3H, m), 8.08 (2H, d, J = 9Hz), 8.67 (1H, m).
16	Et		1.30 (3H, t, J = 6Hz), 2.52 und 2.62 (jeweils 3H, s), 4.05 (2H, s), 4.25 (2H, q, J = 6Hz), 7.11 (1H, d, 6Hz), 7.45 (3H, m), 8.08 (2H, d, J = 9Hz).

TABELLE 3 (Forts.)

Herstellungs- beispiel Nr.	R <sup>3</sup>	X	
20	Et		Smp. 80-82°C, nicht weiter charakterisiert.

Die Ketoester liegen in CDCl<sub>3</sub> zu 5-30% in der Enolform vor, und die spektroskopischen Daten sind für die Keto-Form angegeben.

**Herstellungsbeispiel 21****4-(4-Methylimidazol-1-yl)-benzoylessigsäureethylester****(a) 4'-(4-Methylimidazol-1-yl)acetophenon**

Eine Mischung aus 4'-Fluoracetophenon (13,8 g, 100 mmol), 4-Methylimidazol (8,2 g, 100 mmol) und Kaliumcarbonat (20,7 g, 150 mmol) in trockenem Dimethylformamid (190 ml) wurde 23 Stunden lang auf 150°C erhitzt. Unter vermindertem Druck wurde der größte Teil des Solvens abgedampft, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Salzlösung aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen (3×), getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft, wobei ein klebriger Rückstand verblieb, der mittels Blitzchromatographie (unter Elution mit 5% Diethylamin in Ethylacetat) gereinigt wurde. Umkristallisieren aus Ethylacetat/Hexan lieferte die Titelverbindung (Ausbeute 4 g, 20%), Smp. 100°C.

**(b) Titel-Ketoester**

Das Produkt aus (a) (2 g, 10 mmol) wurde zu einer unter Rückfluß siedenden Suspension aus Natriumhydrid (0,44 g einer 60%igen Dispersion in Mineralöl – gewaschen mit trockenem Hexan) in Diethylcarbonat (12 ml) gegeben. Nach einstündigem Rückflußkochen fügte man eine weitere Portion Natriumhydrid hinzu (500 mg) und setzte das Erhitzen zum Rückfluß für zwei weitere Stunden fort. Überschüssiges Natriumhydrid wurde durch Zugabe von Ethanol zerstört, und die Mischung wurde zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in einer möglichst kleinen Menge 2M Salzsäure gelöst und dann zwischen Ethylacetat und gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat aufgetrennt. Der organische Extrakt wurde getrocknet (Magnesiumsulfat) und zu einem Gummi eingedampft. Blitzchromatographie (unter Eluieren mit Ethylacetat) lieferte die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (Ausbeute 400 mg), 15%.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,20 (3H, t, J = 6 Hz), 2,33 (3H, s), 4,05 (2H, s), 4,25 (2H, q, J = 6 Hz), 7,11 (1H, s), 7,52 (2H, d, J = 9 Hz); 7,90 (1H, s), 8,11 (2H, d, J = 9 Hz).

**Herstellungsbeispiel 22****4-(3,5-Dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)-benzoylessigsäureethylester**

Man folgte dem Verfahren des Herstellungsbeispiels 21, setzte aber anstelle von 4-Methylimidazol die entsprechende Menge 3,5-Dimethyl-1,2,4-triazol ein. Die Stufe (a) lieferte 4-(3,5-Dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)-acetophenon in einer Ausbeute von 42%. Die Stufe (b) führte zu 4-(3,5-Dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)-benzoylessigsäureethylester in einer Ausbeute von 63%.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) des Titel-Ketoesters: 1,30 (3H, t, J = Hz), 2,47 und 2,60 (jeweils 3H, s), 4,04 (2H, s), 4,25 (2H, q, J = Hz), 7,66 und 8,11 (jeweils 2H, d, J = 9 Hz).

**Herstellungsbeispiel 23****4'-(1-Benzimidazolyl)benzoylessigsäureethylester****(a) 4'-(1-Benzimidazolyl)acetophenon**

Eine Mischung aus p-Bromacetophenon (3,98 g, 20 mmol), Benzimidazol (4,72 g, 40 mmol), Kupferlegierung (1,27 g, 20 mmol), wasserfreiem Kaliumcarbonat (5,52 g, 40 mmol) und Kupfer(II)bromid (290 mg, 2 mmol) in trockenem N-Methylpyrrolidinon (60 ml) wurde unter Stickstoff 8 Stunden lang auf 160°C erhitzt. Der größte Teil des Solvens wurde durch Destillation bei vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit Dichlormethan (500 ml) und 2N Natriumhydroxid (200 ml) verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser (300 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und zu einem dunkelbraunen Öl eingeeengt. Reinigen mittels Blitzchromatographie (unter Eluieren mit Ethylacetat) ergab 4'-(1-Benzimidazolyl)-acetophenon, 3,085 g, in Form eines schwach gelben Feststoffs, Smp. 133–135°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,37 (3H, s), 7,46 (2H, m), 7,65 (1H, m), 7,69 (2H, d, J 8 Hz), 7,94 (1H, m), 8,21 (1H, s), 8,23 (2H, d, J 8 Hz).

**(b) 4'-(1-Benzimidazolyl)benzoylessigsäureethylester**

Die Titelverbindung wurde in Abwandlung des Verfahrens aus dem US-Patent 4353905 hergestellt. Natriumhydrid (132 mg, 80%ige Dispersion in Öl, 4,4 mmol) wurde unter Stickstoff mit trockenem Pentan gewaschen und in trockenem THF (10 ml) suspendiert, und eine Lösung aus 4'-(1-Benzimidazolyl)acetophenon (944 mg, 4,0 mmol) in trockenem THF (20 ml) wurde tropfenweise zugesetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur eine Stunde lang gerührt, und Diethylcarbonat (1,21 ml, 10 mmol) wurde hinzugefügt. Die Mischung wurde 18 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt und filtriert. Der Feststoff wurde in Wasser suspendiert, mit Essigsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingeeengt. Reinigen des Rückstands durch Blitzchromatographie (unter Eluieren mit Ethylacetat: Hexan 4:1) ergab 4'-(1-Benzimidazolyl)benzoylessigsäureethylester, 449 mg, in Form eines farblosen Feststoffs, Smp. 69–71°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,32 (3H, t, J 6 Hz), 4,08 (2H, s), 4,28 (2H, q, J 6 Hz), 7,41 (2H, m), 7,63 (1H, m), 7,71 (2H, m), 7,94 (1H, m), 8,22 (3H, m).

4'(Imidazol-1-yl)-benzoylessigsäureethylester wurde nach dem Verfahren des US-Patents 4353905 hergestellt.

**Herstellungsbeispiel 24****1-(4-Cyanophenyl)-2-methylbenzimidazol****(a) N-(4-Iodphenyl)-2-nitroanilin**

Dem Verfahren von V. P. Chernetskii, A. I. Kiprianov, Zh. Olsch. Khim., 1956, 26, 3465, folgend erhitzte man eine Mischung aus 2-Fluornitrobenzol (14,0 g, 100 mmol), p-Iodanilin (10,95 g, 50 mmol) und Triethylamin (13,9 ml, 100 mmol) 42 Stunden lang zum Rückfluß. Die Mischung wurde abgekühlt, mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt und nacheinander mit Wasser (100 ml), 2N Natriumhydroxid (100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert und ergab dabei N-(4-Iodphenyl)-2-nitroanilin, 10,03 g, in Form von hellorangefarbenen Nadeln, Smp. 171–172°C.

**(b) N-(4-Iodphenyl)-1,2-diaminobenzol**

Dem Verfahren aus Chem. Abs., 1962, 57, 9840a folgend wurde eine Lösung aus Natriumdithionit (85%ig, 24,74 g, 121 mmol) in Wasser (120 ml) zu einer Suspension von (4-Iodphenyl)-2-nitroanilin in Ethanol (500 ml) gegeben. Die Mischung wurde 45 Minuten lang zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit 300 ml verdünntem wäßrigem Ammoniak versetzt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die entstandene weiße Suspension wurde mit 200 ml verdünntem wäßrigem Ammoniak versetzt, und der

Rückstand wurde abfiltriert und mit Wasser (200 ml) gewaschen. Der Feststoff wurde in einem Vakuum-Exsikkator bei Raumtemperatur getrocknet und lieferte dabei N-(4-Iodphenyl)-1,2-diaminobenzol, 8,91 g, das nach und nach dunkler wird, wenn man es dem Licht aussetzt, Smp. 122–123°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3,81 (2H, br s), 5,21 (1H, br s), 6,54 (2H, d, J 8 Hz), 6,82 (2H, m), 7,09 (2H, m), 7,48 (2H, d, J 8 Hz).

**(c) 1-(4-Iodphenyl)-2-methylbenzimidazol**

Essigsäureiminoethylester-Hydrochlorid (6,757 g, 54,9 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer Suspension aus N-(4-Iodphenyl)-1,2-diaminobenzol (6,812 g, 22,0 mmol) in absolutem Ethanol (30 ml) gegeben. Nach 2 Stunden wurden 50 ml eiskaltes 2N wäßriges Natriumhydroxid zugesetzt, und das Produkt wurde in Ethylacetat (2 × 100 ml) hineinextrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser (3 × 100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingeeengt, und man erhielt 1-(4-Iodphenyl)-2-methylbenzimidazol, 6,695 g, in Form eines weißen Feststoffs, Smp. 136–137°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,55 (3H, s), 7,14 (1H, d, J 8 Hz), 7,17 (2H, d, J 8 Hz), 7,25 (1H, J 8 Hz), 7,31 (1H, t, J 8 Hz), 7,93 (1H, d, J 8 Hz), 7,95 (2H, d, J 8 Hz).

**(d) 1-(4-Cyanophenyl)-2-methylbenzimidazol**

Kupfer(II)cyanid (8,323 g, 93 mmol) wurde zu einer Mischung aus 1-(4-Iodphenyl)-2-methylbenzimidazol (5,184 g, 15,5 mmol) und Palladium(II)acetat (170 mg) in N,N'-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon (15 ml) gegeben, und die gebildete Lösung wurde unter Stickstoff 15 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt, in gesättigtem wäßrigem Ammoniak (150 ml) gegossen und geschüttelt, um die Kupfersalze zu lösen. Die Mischung wurde mit Ether (3 × 150 ml) extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden nacheinander mit Wasser (3 × 150 ml) und Salzlösung (150 ml) gewaschen und dann getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei man 1-(4-Cyanophenyl)-2-methylbenzimidazol, 941 mg, in Form eines weißen Feststoffs erhielt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,58 (3H, s), 7,17 (1H, d, J 8 Hz), 7,27 (1H, t, J 8 Hz), 7,34 (1H, t, J 8 Hz), 7,58 (2H, d, J 8 Hz), 7,79 (1H, d, J 8 Hz), 7,95 (2H, d, J 8 Hz).

**Herstellungsbeispiel 25**

**4-(4-Cyanophenyl)-3,5-Dimethyl-1,2,4-triazol**

Hydrazin-Hydrat (1,64 ml, 34 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus p-Cyanothioacetanilid, hergestellt nach J. Pharm. Soc. Jpn., 1952, 72, 739, (5,43 g, 30,9 mmol) in THF (50 ml) zugetropft. Nach 30 Minuten wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wurde mit Triethylorthoacetat (Essigsäureorthoethylester) (40 ml) versetzt. Die Mischung wurde 30 Minuten lang auf 80°C erhitzt, abgekühlt, und das überschüssige Reagens wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit eiskaltem verdünntem wäßrigem Ammoniak (100 ml) versetzt, und das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Titel-Triazol (4,85 g) war ein schmutzig-weißer Feststoff, Smp. > 230°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,32 (6H, s), 7,42 (2H, d, J 8 Hz), 7,92 (2H, d, J 8 Hz).

**Herstellungsbeispiel 26**

**1-(4-Cyanophenyl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin**

**(a) N-(4-Cyanophenyl)-4-amino-3-nitropyridin**

Dem Verfahren aus J. C. S. Perkin Trans. I, 1979, 135 entsprechend wurde p-Cyanoanilin (6,894 g, 58,4 mmol) zu einer Lösung aus 4-Chlor-3-nitropyridin (9,26 g, 58,4 mmol) in Ethanol (200 ml) gegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 18 Stunden lang gerührt. Die entstandene gelbe Suspension wurde in 500 ml eiskaltem verdünntem Ammoniak gegossen und filtriert. Der Feststoff wurde mit 150 ml siedendem Ethanol versetzt, in Eis gekühlt und abfiltriert und lieferte dabei N-(4-Cyanophenyl)-4-amino-3-nitropyridin, 12,15 g, in Form eines hellgelben Pulvers, Smp. 210–211°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,15 (1H, d, J 6 Hz), 7,45 (2H, d, J 9 Hz), 7,79 (2H, d, J 9 Hz), 8,43 (1H, d, J 6 Hz), 9,36 (1H, s), 9,80 (1H, br s).

**(b) 3-Amino-4-(4'-cyanophenyl)aminopyridin**

Gemäß einer Modifikation des Verfahrens aus Pharm. Helv. Acta, 1975, 50, 188 wurde Zinndichlorid-Dihydrat (56,4 g, 250 mmol) zu einer Suspension aus N-(4-Cyanophenyl)-4-amino-3-nitropyridin (12,0 g, 50 mmol) in 2N wäßriger Salzsäure (35 ml), Wasser (150 ml) und Ethanol (75 ml) gegeben, und die gebildete Mischung wurde unter Stickstoff 10 Minuten lang zum Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde in Eis gekühlt, in eiskaltes 2N wäßriges Natriumhydroxid (400 ml) gegossen und filtriert. Der chremefarbene Feststoff wurde mit 2N wäßrigem Natriumhydroxid und Wasser gewaschen und dann in einem Vakuum-Exsikkator getrocknet. Das Produkt, 3-Amino-4-(4'-cyanophenyl)-aminopyridin, 9,31 g, wird nach und nach rötlich-braun, wenn man es dem Licht und der Luft aussetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3,52 (2H, br s), 6,04 (1H, br s), 7,03 (2H, d, J 9 Hz), 7,59 (2H, d, J 9 Hz), 8,07 (1H, m), 8,20 (1H, s).

**(c) 1-(4-Cyanophenyl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin**

Eine Mischung aus 3-Amino-4-(4'-cyanophenyl)aminopyridin (9,31 g, 44,3 mmol), Triethylorthoacetat (Essigsäureorthoethylester) (40 ml) und Essigsäureanhydrid (30 ml) wurde 2 Stunden lang unter Stickstoff zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Der braune Rückstand wurde in 1M Salzsäure gelöst und mit Ethylacetat (200 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit gesättigtem wäßrigem Ammoniak basisch gemacht und mit Dichlormethan (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingeeengt und lieferten dabei 1-(4-Cyanophenyl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin, 6,5 g, in Form eines braunen Feststoffs.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,61 (3H, s), 7,13 (1H, d, J 6 Hz), 7,58 (2H, d, J 9 Hz), 7,98 (2H, d, J 9 Hz), 8,45 (1H, d, J 6 Hz), 9,11 (1H, s).

**Herstellungsbeispiel 27**

**1-(4-Cyanophenyl)-2-trifluormethylimidazo[4,5-c]pyridin**

Eine Mischung aus 3-Amino-4-(4'-cyanophenyl)aminopyridin (420 mg, 2,0 mmol) (hergestellt wie oben beschrieben), Trifluoracetaldehyd-Hydrat (232 mg, 2,0 mmol) und Natriummetabisulfit (475 mg, 2,5 mmol) in N,N-Dimethylacetamid (10 ml) wurde 16 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Nachdem die Mischung abgekühlt worden war, wurde sie mit Ethylacetat (200 ml)

verdünnt und mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (50 ml) und Wasser (5 × 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Blitzchromatographie (unter Eluieren mit Ethylacetat) gereinigt und ergab 1-(4-Cyanophenyl)-2-trifluormethylimidazo[4,5-c]pyridin, 337 mg.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,17 (1 H, d, J 5 Hz), 7,63 (2 H, d, J 8 Hz), 7,99 (2 H, d, J 8 Hz), 8,62 (1 H, d, J 5 Hz), 9,35 (1 H, s).

#### Herstellungsbeispiel 28

##### 2-Butyl-1-(4-cyanophenyl)imidazo[4,5-c]pyridin

Eine Mischung aus 3-Amino-4-(4'-cyanophenyl)aminopyridin (Herstellungsbeispiel 26[b]) (1,26 g, 6,0 mmol) und Valeriansäureanhydrid (10 ml) wurde unter Stickstoff 16 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt, in 2 N wäßriges Natriumhydroxid (100 ml) gegossen und 15 Minuten stehengelassen. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (3 × 70 ml) extrahiert, und die Extrakte wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigen mittels Blitzchromatographie (unter Eluieren mit Ethylacetat/Methanol 9:1) lieferte die Titelverbindung, 947 mg, in Form eines braunen Feststoffs.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,93 (3 H, t, J 8 Hz), 1,4 (2 H, p, J 8 Hz), 1,86 (2 H, p, J 8 Hz), 2,84 (2 H, t, J 8 Hz), 7,10 (1 H, d, J 5 Hz), 7,56 (2 H, d, J 8 Hz), 7,97 (2 H, d, J 8 Hz), 8,46 (1 H, d, J 5 Hz), 9,13 (1 H, s).

#### Herstellungsbeispiel 29

##### 1-(4-Cyanophenyl)-2-ethylimidazo[4,5-c]pyridin

Eine Mischung aus 3-Amino-4-(4'-cyanophenyl)aminopyridin (Herstellungsbeispiel 26[b]) (2,00 g, 9,5 mmol) und Propionsäureanhydrid (12,2 ml, 95 mmol) wurde im gesamten unter Stickstoff 17 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Die entstandene Lösung wurde mit einem Überschuß an wäßrigem Natriumhydrogencarbonat versetzt, und das Produkt wurde in Dichlormethan (3 × 150 ml) hineinextrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie (unter Eluieren mit Ethylacetat/Methanol) gereinigt, wobei man die Titelverbindung in Form eines braunen Feststoffs (510 mg, 22%) erhielt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (3 H, t, J 7 Hz), 2,87 (2 H, q, J 7 Hz), 7,10 (1 H, d, J 5 Hz), 7,55 (2 H, d, J 8 Hz), 7,96 (2 H, d, J 8 Hz), 8,44 (1 H, d, J 5 Hz), 9,13 (1 H, s).

#### Herstellungsbeispiel 30

##### 9-(4-Cyanophenyl)-6-methoxy-8-methylpurin

###### (a) 5-Amino-6-chlor-4-(4-cyanophenyl)aminopyrimidin

Eine Lösung aus 5-Amino-4,6-dichlorpyrimidin (7,00 g, 42,7 mmol) und 4-Aminobenzonitril (5,04 g, 42,7 mmol) in n-Butanol (130 ml) wurde 16 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Nachdem man die Mischung hatte abkühlen lassen, wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und zwischen Dichlormethan (500 ml) und gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat aufgetrennt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingeeengt, und man erhielt die Titelverbindung (6,31 g, 60%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 7,72 (2 H, d, J 8 Hz), 7,99 (2 H, d, J 8 Hz), 8,02 (1 H, s).

###### (b) 4-(Acetyl-(4-cyanophenyl)amino)-6-chlor-5-diacetylamino-pyrimidin

Eine Mischung aus 5-Amino-6-chlor-4-(4-cyanophenyl)aminopyrimidin (6,31 g, 25,7 mmol) und Essigsäureanhydrid (105 ml) wurde 6 Stunden lang auf 120°C erhitzt und dann 16 Stunden lang bei 20°C stehengelassen. Der Überschuß an Reagens wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert und lieferte dabei die Titelverbindung (4,62 g, 51%) in Form eines weißen Feststoffs.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,15 (3 H, s), 2,38 (6 H, s), 7,40 (2 H, d, J 8 Hz), 7,80 (2 H, d, J 8 Hz), 8,87 (1 H, s).

###### (c) 6-Chlor-9-(4-cyanophenyl)-8-methylpurin

4-(N-Acetyl-N-(4-cyanophenyl)amino)-6-chlor-5-(N,N'-diacetylamino)pyrimidin (2,50 g, 6,73 mmol) wurde bei 50 mmHg 2 Stunden lang auf 240°C erhitzt. Die Reaktionsschmelze wurde abgekühlt und mittels Blitzchromatographie unter Eluieren mit Ethylacetat:Dichlormethan 3:1 gereinigt, wobei man die Titelverbindung (1,10 g, 61%) erhielt.

###### (d) 9-(4-Cyanophenyl)-6-methoxy-8-methylpurin

Man ließ Natriummetall (160 mg, 6,96 mmol) unter Stickstoff mit trockenem Methanol (5 ml) zur Umsetzung gelangen, bis die Wasserstoffentwicklung beendet war. 6-Chlor-9-(4-cyanophenyl)-8-methylpurin (1,03 g, 3,82 mmol) wurde auf einmal zugesetzt, und die entstandene Suspension wurde 90 Minuten lang zum Rückfluß erhitzt. Das Solvens wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der gummiartige Rückstand wurde in Dichlormethan (50 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit Salzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei man die Titelverbindung (840 mg, 83%) erhielt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,63 (3 H, s), 4,26 (3 H, s), 7,63 (2 H, d, J 8 Hz), 7,95 (2 H, d, J 8 Hz), 8,52 (1 H, s).

#### Herstellungsbeispiel 31

##### 3-(4-Cyanophenyl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin

###### (a) 2-Methylimidazo[4,5-c]pyridin

Eine Mischung aus 3,4-Diaminopyridin (20,0 g, 183 mmol) und Essigsäureanhydrid (360 ml) wurde 16 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Das überschüssige Reagens wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mittels Blitzchromatographie gereinigt, wobei mit Ethylacetat:Methanol, 3:1, eluiert wurde. Das Produkt war ein brauner Feststoff (15,5 g, 64%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 2,68 (3 H, s), 7,58 (1 H, d, J 6 Hz), 8,31 (1 H, d, J 6 Hz), 8,80 (1 H, s).

###### (b) 2-Methylimidazo[4,5-c]pyridin-N-oxid

Dem Verfahren aus Chem. Pharm. Bull., 12, 866 (1964) folgend wurde eine Lösung aus 2-Methylimidazo[4,5-c]pyridin (5,65 g, 42,5 mmol) in 30%igem wäßrigem Wasserstoffperoxid (15 ml) und Eisessig 6 Tage lang bei 60°C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde in Ethanol gelöst und mit festem, wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Ethanol gewaschen, und das Filtrat wurde unter

vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Blitzchromatographie gereinigt, wobei mit 10–30% Wasser in Aceton eluiert wurde. Die produkthaltigen Fraktionen wurden unter vermindertem Druck eingeeengt, in Isopropanol/Toluol, 1:1 (200 ml) wieder aufgelöst und nochmals eingedampft, wobei man die Titelverbindung in Form eines hygroskopischen Feststoffs (2,94 g, 46%) erhielt.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 2,69 (3H, s), 7,69 (2H, d, J 6 Hz), 8,23 (1H, d, J 6 Hz), 8,72 (1H, s).

**(c) 3-(4-Cyanophenyl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin**

Eine Mischung aus 2-Methylimidazo[4,5-c]pyridin-N-oxid (2,06 g, 13,8 mmol), 4-Fluorbenzonnitril (1,67 g, 13,8 mmol) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (13,8 mmol) in trockenem Dimethylformamid (35 ml) wurde unter Stickstoff 16 Stunden lang auf 140°C erhitzt. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei man eine Mischung aus 1- und 3-(4-Cyanophenyl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin-N-Oxiden erhielt.

Diese Mischung wurde in Eisessig (40 ml) gelöst, und Eisen-Pulver (1,16 g, 20,7 mmol) wurde zugesetzt. Die Mischung wurde 30 Minuten lang auf 100°C erhitzt, abgekühlt und durch Arbocel-Filterhilfsmittel filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wurde in Dichlormethan (150 ml) aufgenommen und mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingeeengt.

Das entstandene Rohprodukt wurde mittels Blitzchromatographie unter Eluieren mit Ethylacetat:Methanol, 9:1, gereinigt, wobei man drei Fraktionen erhielt. Das erste Eluat enthielt 3-(4-Cyanophenyl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin (415 mg, 13%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,64 (3H, s), 7,62 (2H, d, J 8 Hz), 7,70 (1H, d, J 5 Hz), 7,98 (2H, d, J 8 Hz), 8,52 (1H, d, J 5 Hz), 8,59 (1H, s).

Als zweites wurde eine Mischung aus 3- und 1-(4-Cyanophenyl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin (410 mg, 13%) eluiert, und das dritte Eluat war reines 1-(4-Cyanophenyl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin (350 mg, 11%).

**Herstellungsbispiel 32**

**1-(4-cyanophenyl)-2,4,6-trimethylimidazo[4,5-c]pyridin**

**(a) 2,6-Dimethyl-3-nitro-4-pyridon**

2,6-Dimethyl-4-pyridon (Chem. Abs., 84, 4811 x, [1976]) (52,56 g, 0,427 mol) löste man in 50°C warmem Wasser (100 ml) und gab tropfenweise rauchende Salpetersäure (40 ml) dazu. Die Mischung wurde 45 Minuten lang in Eis gekühlt, und dann wurden die schwach braun-gelben Kristalle abfiltriert, mit einer kleinen Menge Wasser gewaschen und durch Absaugen getrocknet, wobei man 2,6-Dimethyl-4-pyridon-Nitratsalz (46,79 g, 59%) erhielt. Diese Substanz wurde bei Raumtemperatur portionsweise in eine Mischung aus rauchender Schwefelsäure (23 ml) und rauchender Salpetersäure (31 ml) eingetragen, und die Mischung wurde auf 100°C erhitzt und 5 1/2 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Die Mischung wurde auf Eis gegossen und mit gesättigtem wässrigem Kaliumcarbonat neutralisiert. Der ausfallende schwachgelbe Feststoff wurde abfiltriert, in eine Soxhlet-Extraktionsapparatur gefüllt und mit siedendem Isopropanol extrahiert. Das Isopropanol wurde unter vermindertem Druck entfernt, und man erhielt die Titelverbindung (26,5 g, 63%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 2,38 (3H, s), 2,45 (3H, s), 6,39 (1H, s).

**(b) 4-Chlor-2,6-dimethyl-3-nitropyridin**

Nach dem Verfahren von Yakugaku Zasshi, 87, 387 (1967) wurden 2,6-Dimethyl-3-nitro-4-pyridon (11,23 g, 66,8 mmol) und Phosphoroxychlorid (57 ml) 1 1/2 Stunden lang zusammen zum Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Reagens wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde in Dichlormethan (150 ml) gelöst. Diese Lösung wurde mit verdünntem wässrigem Natriumhydrogencarbonat versetzt, bis die wässrige Phase pH 7 besaß, und dann wurde die organische Phase abgetrennt, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei man einen schwachgelben Feststoff (9,8 g, 79%) erhielt. Vorsicht: Diese Verbindung wird als stark hautreizend eingestuft.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,58 (3H, s), 2,61 (3H, s), 7,22 (1H, s).

**(c) 4-(4-Cyanophenyl)amino-2,6-dimethyl-3-nitropyridin**

Eine Lösung aus 4-Chlor-2,6-dimethyl-3-nitropyridin (9,80 g, 52,5 mmol) und 4-Aminobenzonnitril (6,20 g, 52,5 mmol) in Ethanol (160 ml) wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde in Dichlormethan (200 ml) gelöst und mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck zu einem Gummi eingeeengt, der durch Zusatz von Ether (100 ml) und 5minütiges Behandeln mit Ultraschall zur Kristallisation gebracht wurde. Der gelbe Feststoff (9,80 g, 70%) wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet, Smp. 171–172°C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,49 (3H, s), 2,76 (3H, s), 6,96 (1H, s), 7,35 (2H, d, J 8 Hz), 7,74 (2H, d, J 8 Hz), 8,69 (1H, br s).

**(d) 3-Amino-4-(4-cyanophenyl)amino-2,6-dimethylpyridin**

Eine Lösung aus 4-(4-Cyanophenyl)amino-2,6-dimethyl-3-nitropyridin (5,00 g, 18,6 mmol) in einer Mischung aus Dichlormethan (20 ml) und Ethanol (100 ml) wurde bei 20°C über 10%igem Palladium auf Aktivkohle (500 mg) 3 Stunden lang mit 138 kPa (20 p. s. i.) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, und die Solventien wurden unter vermindertem Druck entfernt, wobei man die Titelverbindung in Form eines braunen Feststoffs (4,20 g, 94%) erhielt.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 2,39 (3H, s), 2,62 (3H, s), 6,98 (1H, s), 7,11 (2H, d, J 8 Hz), 7,62 (2H, d, J 8 Hz).

**(e) 1-(4-Cyanophenyl)-2,4,6-trimethylimidazo[4,5-c]pyridin**

Eine Mischung aus 3-Amino-4-(4-cyanophenyl)amino-2,6-dimethylpyridin (4,20 g, 17,6 mmol), Essigsäureanhydrid (12,6 ml) und Essigsäure (12,6 ml) wurde bei 100°C 16 Stunden lang gerührt. Die überschüssigen Reagentien wurden unter vermindertem Druck entfernt, der gummiartige Rückstand wurde in Wasser gelöst, und die Lösung wurde durch Zugabe von konzentriertem wässrigem Ammoniak basisch gemacht. Der ausfallende weiße Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wobei man die Titelverbindung (4,06 g, 88%) erhielt, Smp. 260–262°C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,60 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,90 (3H, s), 6,81 (1H, s), 7,55 (2H, d, J 8 Hz), 7,96 (2H, d, J 8 Hz).

**Analyse %:**

Gefunden: C 73,57 H 5,37 N 21,53

Berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>:

C 73,26 H 5,38 N 21,36.

**Herstellungsbeispiel 33****(1'S)-N-(1-Phenylethyl)-3-amino-but-2-enamid**

(1'S)-N-(1-Phenylethyl)-3-ketobutanamid (J. Chem. Eng. Data, 1954, 29, 229) (4,20 g, 20,5 mmol) wurde bei Raumtemperatur in Ethanol (20 ml) gelöst. Dann ließ man 6 Stunden lang Ammoniak-Gas durch die Lösung perlen. Das Solvens wurde unter vermindertem Druck entfernt, und man erhielt die Titelverbindung in Form eines goldbraunen Öls (4,00 g, 95%), das ohne weitere Reinigung direkt in der Hantzsch-Synthese eingesetzt werden konnte.

**Herstellungsbeispiel 34****4-(2,4-Dimethylimidazol-1-yl)benzonnitril**

Eine Mischung aus 4-Fluorbenzonnitril (3 g, 25 mmol), 2,4-Dimethylimidazoliumchlorid (3 g, 25 mmol) und Kaliumcarbonat (7,2 g, 52 mmol) in Dimethylformamid (50 ml) wurde 16 Stunden lang auf 145°C erhitzt. Im Vakuum wurde der größte Teil des Solvens abgedampft, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Salzlösung aufgetrennt. Die organische Phase wurde getrocknet (Magnesiumsulfat) und zu einem gelben Feststoff eingedampft. Kristallisieren aus Hexan/Ether ergab einen schwachgelben Feststoff (2,6 g, 57%).

<sup>1</sup>HNMR, CDCl<sub>3</sub> (unter anderem): 2,25 und 2,41 (jeweils 3H, s), 6,78 (1H, s), 7,43 und 7,80 (jeweils 2H, d, J = 9 Hz).

**Herstellungsbeispiel 35****4-(2-Methylimidazol-1-yl)benzonnitril**

Das Verfahren des Beispiels 34 wurde wiederholt, jedoch setzte man anstelle von 2,4-Dimethylimidazoliumchlorid 25 mmol 2-Methylimidazoliumchlorid ein. Das Titel-Nitril wurde in 22%iger Ausbeute erhalten.

<sup>1</sup>HNMR, CDCl<sub>3</sub> (unter anderem): 2,44 (3H, s), 7,09 und 7,48 (jeweils 2H, d, J = 9 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8 Hz).

**Herstellungsbeispiel 36****4-(2,4,5-Trimethylimidazol-1-yl)benzonnitril**

Man verfuhr in Analogie zum Verfahren des Herstellungsbeispiels 34, aber verwendete anstelle von 2,4-Dimethylimidazoliumchlorid 25 mmol 2,4,5-Trimethylimidazoliumchlorid. Man erhielt das Titel-Nitril mit 7%iger Ausbeute.

<sup>1</sup>HNMR, CDCl<sub>3</sub> (unter anderem): 1,96, 2,18 und 2,23 (jeweils 3H, s), 7,34 und 7,84 (jeweils 2H, d, J = 9 Hz).

**Herstellungsbeispiel 37****3-(4-Cyanophenyl)-2-methylpyridin**

Unter einer Stickstoff-Atmosphäre wurde t-Butyllithium (1,8 molar in Pentan) (18,1 ml, 32,6 mmol) bei -60 ± 5°C unter Rühren zu einer Lösung aus 4-Brombenzonnitril (2,81 g, 15,4 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (100 ml) zugetropft. Nachdem 20 Minuten lang bei dieser Temperatur gerührt worden war, wurde mittels einer Kanüle eine Lösung aus trockenem Zinkchlorid (4,62 g, 33,8 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (55 ml) zugesetzt, und unter Rühren ließ man die Lösung über 10 Minuten hinweg auf +10°C aufwärmen, worauf man Tetrakis(triphenylphosphan)palladium (0,5 g, 0,43 mmol) und 3-Brom-2-methylpyridin (3,19 g, 18,5 mmol) hinzugab. Die klare rote Lösung wurde dann 5,5 Stunden lang unter Rückfluß gerührt. Nachdem sie auf Umgebungstemperatur abgekühlt war, wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck auf etwa 50 ml eingeeengt, und der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid (300 ml) und einer Lösung aus dem Dinatriumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure (8 g) und Natriumcarbonat (10 g) in Wasser (500 ml) aufgetrennt. Der organische Extrakt wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu einem dunklen Öl eingeeengt. Dieses Öl wurde über Merck 60 Kieselgel (Handelsname) chromatographiert, wobei man mit 0% → 100% Ether in Hexan eluierte. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und unter vermindertem Druck eingeeengt, und man erhielt die Titelverbindung in Form eines Öls (0,6 g, 20%), das sich beim Stehen verfestigte.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>), unter anderem: 2,52 (3H, s), 7,26 (1H, m), 7,48 (2H, d, J = 9 Hz), 7,53 (1H, m), 7,78 (2H, d, J = 9 Hz), 8,58 (1H, m).

**Herstellungsbeispiel 38****Synthese von 3-(4-Cyanophenyl)-2,6-dimethylpyridin**

Eine Lösung aus 3-Brom-2,6-dimethylpyridin (5,58 g, 30 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren zu einer siedenden Suspension aus Magnesiumspänen (0,8 g, 33 mmol) und einem einzelnen Iodkristall in wasserfreiem Tetrahydrofuran (15 ml) gegeben. Die Mischung wurde unter Rückflußkochen eine weitere Stunde lang gerührt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Reaktionsmischung über eine Kanüle unter Rühren eine Lösung aus trockenem Zinkchlorid (4,1 g, 30 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (40 ml) zugesetzt, und es folgte die Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphan)palladium (0,2 g, 17 mmol) und einer Lösung aus 4-Brombenzonnitril (2,34 g, 13 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (5 ml). Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang unter Rückfluß gerührt.

Nachdem man die Reaktionsmischung auf Umgebungstemperatur hatte abkühlen lassen, wurde sie zwischen Methylenchlorid (200 ml) und einer Lösung aus dem Dinatriumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure (8 g) und Natriumcarbonat (10 g) in Wasser (500 ml) aufgetrennt. Der organische Extrakt wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu einem Öl eingeeengt.

Dieses Öl wurde über Merck 60 Kieselgel „blitz“ chromatographiert, wobei Ether:Hexan:Diethylamin (25:75:2) als Elutionsmittel diente.

Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und auf etwa 10 ml eingeeengt. Der ausfallende, kristalline Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und an der Luft getrocknet, und man erhielt die Titelverbindung (1,2 g, 44%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) unter anderem: 2,50 und 2,62 (jeweils 3H, s), 7,12 und 7,43 (jeweils 1H, d, J = 8 Hz), 7,47 und 7,77 (jeweils 2H, d, J = 9 Hz).

**Herstellungsbeispiel 39****5-(4-Cyanophenyl)-4-methyloxazol**

Unter Rühren wurde eine zweiphasige Mischung aus Formamid (0,6 ml, 15 mmol) und 4-(1-Brom-2-oxopropyl)benzotrinitril (0,8 g, 3,4 mmol) 2 Stunden lang auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Dichlormethan (15 ml) und gesättigtes wäßriges Natriumhydrogencarbonat (10 ml) zugesetzt, die organische Phase wurde abgetrennt und getrocknet (Magnesiumsulfat) und das Solvens wurde unter vermindertem Druck entfernt, wobei man 0,4 g eines amorphen, gelben Feststoffs erhielt. Das Produkt wurde mittels Silicagel-Chromatographie gereinigt, wobei mit Dichlormethan eluiert wurde, und die Titelverbindung (0,29 g, 47%) fiel in Form eines hellgelben Feststoffs an, Smp. 120–121°C.

**Herstellungsbeispiel 40****5-(4-Cyanophenyl)-6-methylimidazo[2,1-b]thiazol**

Eine Lösung aus 4-(1-Brom-2-oxopropyl)benzotrinitril 1 g, 4 mmol) in n-Butanol (3 ml) wurde auf einmal zu einer heißen (110°C), gerührten Lösung aus 2-Aminothiazol in n-Butanol (3 ml) gegeben. Nachdem 2 Stunden lang zum Sieden erhitzt worden war, wurde Triethylamin (0,5 ml, 4 mmol) zugesetzt, und es wurde weitere 2 Stunden lang erhitzt. Die gesamten flüchtigen Bestandteile wurden abgedampft, und der Rückstand wurde mit Ethylacetat:Hexan:Diethylamin (5:14:1) als Elutionsmittel über Silicagel chromatographiert, wobei ein schmutzig-weißer Feststoff (0,34 g, 35%) anfiel, Smp. 88–91°C.

**Herstellungsbeispiel 41****5-(4-Cyanophenyl)-2,4-dimethylthiazol**

Eine Lösung aus 4-(1-Brom-2-oxopropyl)benzotrinitril (0,9 g, 3,83 mmol) in Toluol (2 ml) wurde mit Thioacetamid (0,6 g, 8 mmol) und dann mit Pyridin (0,45 ml) versetzt. Die Mischung wurde 1 Stunde lang auf 100°C aufgewärmt und dann zwischen Ethylacetat und Salzlösung aufgetrennt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und zu einem gelben Öl eingedampft. Chromatographieren über Silicagel unter Eluieren mit 5% Ether in Dichlormethan lieferte ein hellgelbes Öl, das kristallisierte (0,52 g, 64%), Smp. 108–110°C.

**Herstellungsbeispiel 42****5-(4-Cyanophenyl)-4-methylthiazol****(a) 5-(4-Cyanophenyl)-4-methylthiazol-2-thiol**

Eine Lösung aus 4-(1-Brom-2-oxopropyl)benzotrinitril (4,65 g, 0,02 mol) in absolutem Ethanol (20 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über 10 Minuten hinweg unter Rühren zu einer Suspension aus Ammoniumdithiocarbamat (2,2 g, 0,02 mol) in absolutem Ethanol (20 ml) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde weitere 24 Stunden lang gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit H<sub>2</sub>O (50 ml) verdünnt, die Hauptmenge des Ethanols wurde unter vermindertem Druck abgezogen, und das Produkt wurde mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Ausrühren des Rückstands mit Ethanol und Abfiltrieren ergab das Titelprodukt (1,2 g, 26%).

**(b) 5-(4-Cyanophenyl)-4-methylthiazol**

Man gab Raney-Nickel (1 g) zu einer Lösung aus dem Produkt von (a) (1,2 g, 5 mmol) in absolutem Ethanol (120 ml) und erhitzte die Reaktionsteilnehmer in einem Autoklaven 18 Stunden lang auf 80°C. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde der Reaktionsmischung nochmals Raney-Nickel (1 g) zugesetzt, und die Reaktionspartner wurden in einem Autoklaven weitere 6 Stunden auf 80°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung durch Arbocel filtriert, und das Filtrat wurde zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde blitzchromatographiert (Merck 60 Kieselgel – Ethylacetat:Hexan:Diethylamin, 25:75:2) und lieferte dabei das Titelprodukt in Form eines Gummis, das sich beim Stehen verfestigte (0,36 g, 35%) und im Herstellungsverfahren 19 direkt eingesetzt wurde.

**Herstellungsbeispiel 43****2-(2-Methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)pyrid-5-ylsäureethylester****(a) 4-Chlor-1-(5-ethoxycarbonylpyrid-2-yl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin**

4-Chlor-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin, beschrieben in C. A. 79, 105515f, jedoch hergestellt nach dem Verfahren aus Chem. Pharm. Bull., 12 (8) 866–872 (1964), (3,34 g, 20 mmol) und 6-Chlornicotinsäureethylester (3,71 g, 26,2 mmol) wurden in N,N-Dimethylformamid (42 ml) gelöst. Kaliumcarbonat (2,76 g, 20 mmol) wurde zugesetzt, und die Reaktionsmischung wurde über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, das Solvens wurde unter vermindertem Druck abgezogen, und das Rohprodukt wurde mittels Blitzchromatographie unter Eluieren mit Ethylacetat gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingedampft, und der gebildete Schaum wurde mit Ether ausgerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet und ergab dabei die Titelverbindung in Form eines gelben Feststoffs (3,2 g, 51%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,47 (3H, t, J 6 Hz), 2,84 (3H, s), 4,56 (2H, q, J 6 Hz), 7,38 (1H, d, J 4 Hz), 7,59 (1H, d, J 6 Hz), 8,25 (1H, d, J 4 Hz), 8,63 (1H, d, J 6 Hz), 9,36 (1H, s).

**(b) 1-(5-Ethoxycarbonylpyrid-2-yl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin**

Eine Lösung aus 4-Chlor-1-(5-ethoxycarbonylpyrid-2-yl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin in Ethanol (100 ml) wurde 30 Stunden lang mit 50 p. s. i. (345 kPa) über 30%igem Palladium auf Kohlenstoff (3 g) und Magnesiumoxid (0,8 g) hydriert. Die Mischung wurde durch Arbocel-Filterhilfsmittel filtriert, und der Filterkuchen wurde mit siedendem Ethanol (6 × 50 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und lieferte die Titelverbindung in Form eines weißen Schaums (2,75 g, 96%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): 1,51 (3H, t, J 6 Hz), 2,83 (3H, s), 4,53 (2H, q, J 6 Hz), 7,70 (1H, d, J 4 Hz), 7,92 (1H, d, J 6 Hz), 8,43 (1H, d, J 4 Hz), 8,72 (1H, d, J 6 Hz), 8,97 (1H, s), 9,32 (1H, s).

**(c) 6-(2-Methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)pyridin-3-carbonsäure**

1-(5-Ethoxycarbonylpyrid-2-yl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin (2,75 g, 9,75 mmol) wurde in Ethanol (15 ml) gelöst, und 2 N wäßriges Natriumhydroxid (5,8 ml) wurde zugesetzt. Die Mischung wurde drei Tage lang bei Raumtemperatur gerührt, und dann wurde das Solvens unter vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde mit verdünnter Salzsäure neutralisiert (pH 6), und der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (1,70 g, 69%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,70 (3H, s), 7,58 (1H, d, J 4 Hz), 7,93 (1H, d, J 6 Hz), 8,36 (1H, d, J 4 Hz), 8,58 (1H, d, J 6 Hz), 8,96 (1H, s), 9,18 (1H, s).

**(d) 2-(2-Methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)pyrid-5-yl-essigsäureethylester**

6-(2-Methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)pyridin-3-carbonsäure (50 mg) wurde in trockenem Dichlormethan (1 ml) suspendiert, und Oxalylchlorid (29 mg) und N,N-Dimethylformamid (1,5 mg) wurden zugesetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang mit Ultraschall behandelt, und hierbei entstand eine Suspension aus 6-(2-Methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)pyrid-3-oylchlorid in Dichlormethan.

Das Kaliumsalz des Malonsäuremonoethylesters (57 mg) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (1 ml) suspendiert, und 2 M Isopropylmagnesiumchlorid in THF (170 µl) wurde zugesetzt. Die Suspension wurde eine halbe Stunde lang mit Ultraschall behandelt und lieferte dabei eine homogene Lösung. Diese wurde unter Rühren zu der Suspension aus 6-(2-Methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)pyrid-3-oylchlorid in Dichlormethan gegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 1/2 Stunde lang gerührt.

Dann wurde sie in 1 N Salzsäure gegossen, man ließ 15 Minuten lang rühren und stellte dann mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat auf pH 8 ein. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 × 10 ml) extrahiert, die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Solvens wurde unter vermindertem Druck abgezogen, und man erhielt die Titelverbindung in Form eines blaßroten Öls (40 mg, 63%) (als 1:1-Mischung aus Encl- und Keto-Tautomeren).

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub>: 1,40 (3H, m), 2,78 und 2,80 (3H, 2 × s), 4,10 (1H, s), 4,30 (2H, m), 5,80 (1/2H, s), 7,40 (1H, m), 7,57 (1/2H, d, J = 5 Hz), 7,62 (1/2H, d, J = 5 Hz), 8,37 (1/2H, d, J = 5 Hz), 8,42 (1H, m), 8,57 (1/2H, d, J = 5 Hz), 9,10 (1/2H, s), 9,25 (1/2H, s), 12,87 (1/2H, br).

**Herstellungsbeispiel 44****5-(4-Cyanophenyl)-4-methylimidazo[1,2-a]pyridin****(a) 4-(1-Brom-2-oxopropyl)benzotrifluorid**

Man gab Brom (5,28 g) in Dichlormethan (80 ml) bei 25°C über eine Stunde hinweg tropfenweise zu 4-(2-Oxopropyl)-benzotrifluorid in Dichlormethan (85 ml) hinzu. Die Reaktionsmischung wurde noch 1/2 Stunde gerührt, nachdem die Zugabe beendet war. Die Mischung wurde mit Salzlösung (50 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Solvens wurde unter vermindertem Druck entfernt, wobei man die Titelverbindung in Form eines blaßroten Öls (7,55 g, 96%) erhielt.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,41 (s, 3H), 5,24 (s, 1H), 7,61 (d, J = 4 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 4 Hz, 2H).

**(b) 5-(4-Cyanophenyl)-4-methylimidazo[1,2-a]pyridin**

Eine Mischung aus 2-Aminopyridin (178 mg) und 4-(1-Brom-2-oxopropyl)benzotrifluorid (450 mg) wurde in unter Rückfluß siedendem Ethanol (2 ml) 5 Stunden lang gerührt, und dann wurde das Ethanol unter vermindertem Druck abgezogen. Dichlormethan (15 ml) und gesättigtes wäßriges Natriumhydrogencarbonat (10 ml) wurden zugesetzt, und die organische Phase wurde abgetrennt und getrocknet (Magnesiumsulfat), und das Solvens wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde mittels Blitzchromatographie über Silicagel gereinigt, wobei man mit Ethylacetat eluierte, und man erhielt die Titelverbindung (180 mg, 41%) in Form eines weißen Feststoffs.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,47 (s, 3H), 6,84 (t, J = 4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 4 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 4 Hz, 1H).

**Herstellungsbeispiel 45****4'-(2-Methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoylessigsäure-2-chlorbenzylester**

Eine Mischung aus 4'-(2-Methylimidazo[4,5-c]pyrid-1-yl)benzoylessigsäureethylester (320 mg, 1 mmol) und 2-Chlorbenzylalkohol (710 mg, 5 mmol) in Toluol (5 ml) wurde 20 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde eingeeengt, und der Rückstand wurde mittels Blitzchromatographie (Elution mit 10% Methanol in Ethylacetat) gereinigt und lieferte dabei einen farblosen Schaum (300 mg, 72%), Smp. < 40°C. Der Analysenwert ist mit 0,5 Mol H<sub>2</sub>O berechnet.

**Analyse %:**

Gefunden: C 66,14 H 4,38 N 9,55

Berechnet: C 64,41 H 4,47 N 9,80.

**Herstellungsbeispiel 46****3-(4-Cyanophenyl)-2-methylimidazo[4,5-c]pyridin****(a) N-(4-Cyanophenyl)-2-amino-3-nitropyridin**

Eine Mischung aus p-Cyanoanilin (2,36 g) und 2-Chlor-3-nitropyridin (3,17 g) in Ethanol (60 ml) wurde 3 Tage lang zum Rückfluß erhitzt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert und zwischen Dichlormethan (50 ml) und gesättigtem Natriumhydrogencarbonat (30 ml) aufgetrennt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingeeengt und lieferte dabei einen gelben Feststoff, der aus Ethylacetat umkristallisiert wurde. Ausbeute 2,70 g.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,03 (1H, dd, J = 4 und 8 Hz), 7,69 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (2H, d, J = 9 Hz), 8,59 (1H, d, J = 4 Hz), 8,62 (1H, d, J = 8 Hz), 10,39 (1H, br, s).

Dieses Produkt wurde nach einem Verfahren, das dem im Herstellungsbeispiel 26, Teile (b) und (c), beschriebenen analog ist, in 3-(4-Cyanophenyl)-2-methylimidazo[4,5-b]pyridin überführt.

**(b) 3-Amino-2-(4-cyanophenyl)aminopyridin**

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD): 6,92 (1H, dd, J = 4 und 8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8 Hz), 7,45 (2H, d, J = 9 Hz), 7,58 (2H, d, J = 9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4 Hz).

**(c) 3-(4-Cyanophenyl)-2-methylimidazo[4,5-b]pyridin**

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,66 (3H, s), 7,31 (1H, dd, J = 5 und 8 Hz), 7,66 (2H, d, J = 9 Hz), 7,94 (2H, d, J = 9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8 Hz), 8,34 (1H, d, J = 5 Hz).