



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

C (11) Patentti julkaisu  
Patent utlaggningskrift 10 07 1988  
(51) Kv. ik.5 - Int.cl.5

C 07D 471/04 // (C 07D 471/04, 221:00, 235:00)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 853026  
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 06.08.85  
(24) Alkuperäisyys - Löpdag 06.08.85  
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 08.02.86  
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -  
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.03.90  
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet  
07.08.84 FR 8412447

(71) Hakija - Sökande

1. Synthelabo, 58, rue de la Glaciere, Paris Cedex, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. George, Pascal, 39, rue Henri de Vilmorin, Vitry S/Seine, France, (FR)  
2. Giron, Claudie, 1, Parvis de la Bievre, Appt. 76, Antony, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

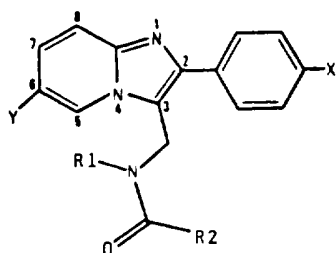
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten  
3-asyyliaminometyyli-imidatso/1,2-a/pyridiinijohdannaisten valmistamiseksi  
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara  
3-acylaminometyylimidazo/1,2-a/pyridiner

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 71143, FI C 73998 (C 07 D 471/04), DE A 2655681 (C 07 D 471/04), GB C 991589,  
GB C 1076089, GB C 1353370 (C 07 d 57/04),  
Journal of Medicinal Chemistry 8 (1965), p. 305-12,  
Journal of Medecinal Chemistry 12 (1969), p. 123-6

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

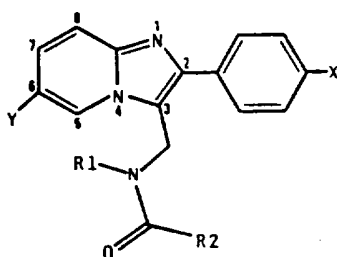
Keksintö koskee menetelmää uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten  
3-asyyliaminodiatso- $\bar{1}$ ,2-a $\bar{7}$ -pyridiinijohdannaisten valmistamiseksi,  
joilla on kaava I



(I)

jossa X on vety, halogeeni tai C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli, metoksi-, tiometyyli-,  
tioetyyli-, metyyli-sulfonyyli-, nitro-, amino-, metyyliamino-, di-  
etyyliamino-, asetyyliamino- tai diasetyyliaminoryhmä, Y on vety,  
kloori tai metyyli-ryhmä, R1 on vety tai suoraketjuinen tai haaroit-  
tunut C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli tai bentsyyli-ryhmä, R2 on suoraketjuinen tai  
haaroittunut alkyyli, sykloheksyyli-, trikloorimetyyli-, propen-  
yyli-, allyyli-, fenyli-, 4-kloorifenyli- tai bentsyyli-ryhmä tai  
vielä R1 ja R2 esittävät yhdessä alifaattista C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-ketjua ja nii-  
den farmaseuttisesti hyväksytyjen happoadditiosuolojen valmistami-  
seksi.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 3-acylaminodiazo-(1,2-a)-pyridinderivat med formeln I



(I)

vari X är väte, halogen eller  $C_{1-4}$ -alkyl, eller en metoxi-, tiometyl-, tioetyl-, metylsulfonyl-, nitro-, amino-, metylamino-, dimetylamino-, acetylamino- eller diacetylamino-grupp; Y är väte, klor eller en metylgrupp; R1 är väte eller rakkedjad eller förgrenad  $C_{1-4}$ -alkyl eller en bensylgrupp; R2 är rakkedjad eller förgrenad alkyl eller en cyklohexyl-, triklormetyl-, propen-1-yl-, allyl-, fenyl-, 4-klorfenyl- eller bensylgrupp eller R1 och R2 kan ytterligare tillsammans beteckna en alifatisk  $C_{3-5}$ -kedja, och av deras farmaceutiskt godtagbara syraadditions-salt.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-asyyliamino-metyyli-imidatso[1,2-a]pyridiini johdannaisten valmistamiseksi

5 Tämän keksinnön kohteena on 3-asyyliaminometyyli-imidatso[1,2-a]pyridiini johdannaisten valmistus.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden kaava on I, joka on annettu seuraavalla sivulla olevassa kaaviossa, jossa X tarkoittaa klooriatomia tai metyyli-ryhmää, Y tarkoittaa vetyä, klooria tai metyyli-ryhmää, R<sub>1</sub> tarkoittaa metyyli-ryhmää ja R<sub>2</sub> tarkoittaa propyyli- tai isobutyyliryhmää.

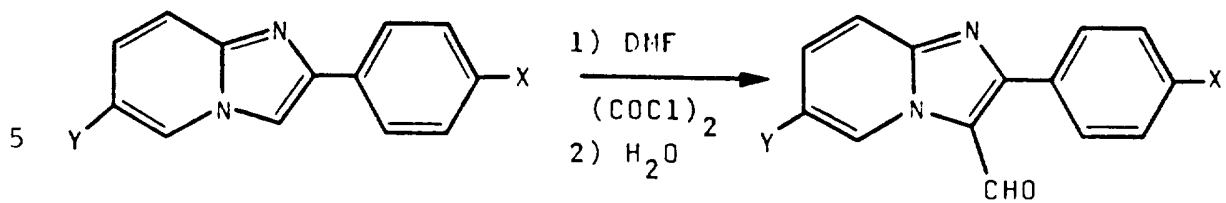
10 Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla vapaina emäksinä tai farmakologiassa hyväksytyjen happojen additiosuoloina.

15 Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa seuraavalla sivulla olevan kaavion mukaisesti.

Lähtöaineena on kaavan II mukainen 2-fenyylimidatso[1,2-a]pyridiini, jossa substituentit X ja Y ovat samat kuin edellä.

20 Ensin voidaan suorittaa tämän kaavan (II) mukaisen yhdisteen formylointi esimerkiksi reagenssin avulla, jota saadaan saattamalla oksalyylidikloridi reagoimaan fimetyyli-formamidin kanssa.

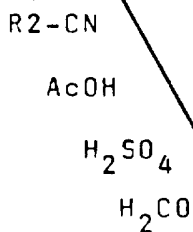
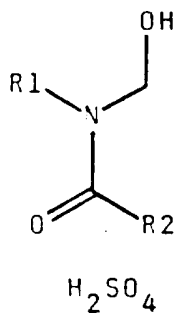
Kaavio



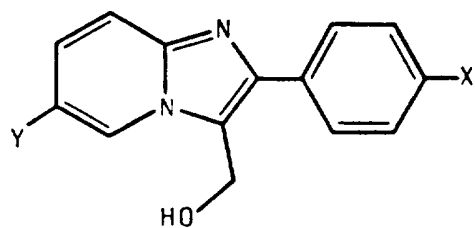
(II)

(III)

10



NaBH<sub>4</sub>



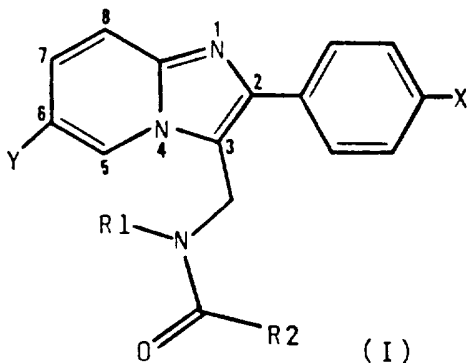
(IV)

15

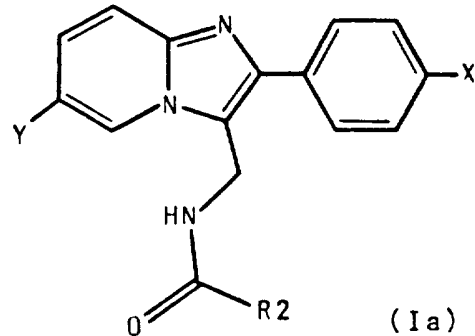
20

1) P2-CN  
H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
2) H<sub>2</sub>O

25



NaH  
R1-I

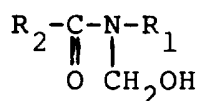


30

35

Hydrolyysin jälkeen saadaan kaavan III mukainen aldehydi, joka pelkistetään vastaavaksi alkoholiksi, jonka kaava on IV, sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi alkalimetalliborohydridin avulla. Sitten tämä alkoholi (IV) saatetaan reagoimaan kaavan  $R_2$ -CN mukaisen nitriilin kanssa rikkihappoisessa liuoksessa. Näin saadaan hydrolyysin jälkeen kaavan Ia mukainen yhdiste, jossa substituentti  $R_1$  on vain vety. Sitten alkyloidaan tämä yhdiste sinänsä tunnetulla tavalla metyylijodidilla natriumhydridin läsnäollessa, jolloin päädytään kaavan I mukaiseen yhdisteeseen.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan myös valmistaa yhdessä vaiheessa saattamalla kaavan (II) mukainen lähtöyhdiste reagoimaan amidin kanssa, jonka kaava on



jossa  $R_1$  ja  $R_2$  ovat samat kuin edellä.

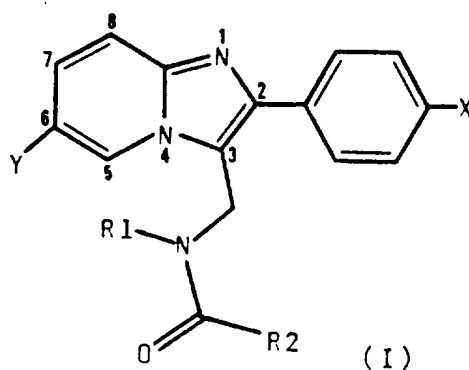
Reaktio suoritetaan huoneen lämpötilassa väkevän rikkihapon läsnäollessa ja mahdollisesti lisäliuottimen kuten jääetikan avulla.

Lopuksi kaavan Ia mukaisia yhdisteitä voidaan vielä valmistaa saattamalla lähtöaineena oleva kaavan (II) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan  $R_2$ -CN mukaisen nitriilin ja paraformaldehydin kanssa kuumana etikkahappoisessa ympäristössä ja rikkihapon läsnäollessa. Hydrolyysin jälkeen saatu kaavan (I) mukainen yhdiste alkyloidaan siten kuten edellä.

Seuraava taulukko kuvaa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden rakenteita ja sulamispisteitä.

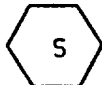
80696

4



5

10

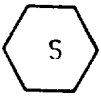
| Yhdiste     | Y               | X               | R1 | R2   | Sp. (°C)  |
|-------------|-----------------|-----------------|----|--|-----------|
| 1           | H               | Cl              | H  | CH <sub>3</sub>  | 205-206   |
| 2           | H               | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub>  | 174-175   |
| 3           | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub>  | 218-218,5 |
| 4           | CH <sub>3</sub> | Cl              | H  | CH <sub>3</sub>  | 230-231   |
| 5           | CH <sub>3</sub> | Cl              | H  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | 190-191   |
| 6 (esim.3)  | CH <sub>3</sub> | Cl              | H  | i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | 211-212   |
| 7           | CH <sub>3</sub> | Cl              | H  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | 185-187   |
| 8 (esim.1)  | CH <sub>3</sub> | Cl              | H  | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | 172-173   |
| 9           | CH <sub>3</sub> | Cl              | H  | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | 192-194   |
| 10          | CH <sub>3</sub> | Cl              | H  | t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | 226-228   |
| 11 (esim.4) | CH <sub>3</sub> | Cl              | H  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  | 247-248   |
| 12          | CH <sub>3</sub> | H               | H  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  | 209-211   |
| 13          | CH <sub>3</sub> | Cl              | H  |  | 209-210   |

20

25

30

35

|    | Yhdiste     | Y               | X               | R1  | R2   | Sp (°C)   |
|----|-------------|-----------------|-----------------|---|--|-----------|
| 5  | 14          | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | 151-152   |
|    | 15          | CH <sub>3</sub> | Cl              | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>  | 199-200   |
|    | 16          | CH <sub>3</sub> | Cl              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>3</sub>  | 293-294   |
| 10 | 17          | CH <sub>3</sub> | Cl              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | CH <sub>3</sub>  | 182-183   |
|    | 18          | CH <sub>3</sub> | Cl              | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>  | 149-150   |
| 15 | 19          | CH <sub>3</sub> | Cl              | CH <sub>3</sub>                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | 210-212   |
|    | 20          | CH <sub>3</sub> | Cl              | CH <sub>3</sub>                               | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | 193-195   |
|    | 21          | CH <sub>3</sub> | Cl              | CH <sub>3</sub>                               | i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | 152-154   |
| 20 | 22 (esim.2) | CH <sub>3</sub> | Cl              | CH <sub>3</sub>                               | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | 158-160   |
|    | 23          | CH <sub>3</sub> | Cl              | CH <sub>3</sub>                               | t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | 160-162   |
| 25 | 24          | CH <sub>3</sub> | Cl              | CH <sub>3</sub>                               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  | 198-199   |
|    | 25 (esim.5) | CH <sub>3</sub> | Cl              |   | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -   | 186-187,5 |
|    | 26          | CH <sub>3</sub> | Cl              |   | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -   | 145-146   |
| 30 | 27          | CH <sub>3</sub> | Cl              |   | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -   | 150-151   |
|    | 28          | CH <sub>3</sub> | Cl              | CH <sub>3</sub>                               | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | 185-186   |
| 35 | 29          | CH <sub>3</sub> | Cl              | CH <sub>3</sub>                               | n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>   | 127-129   |
|    | 30          | CH <sub>3</sub> | Cl              | CH <sub>3</sub>                               |  | 178-180   |
|    | 31          | CH <sub>3</sub> | Cl              | CH <sub>3</sub>                               | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>   | 104-105   |

|    | Yhdiste | Y               | X                                  | R1              | R2  | Sp. (°C)    |
|----|---------|-----------------|------------------------------------|-----------------|---|-------------|
| 5  | 32      | CH <sub>3</sub> | Cl                                 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 126-127     |
|    | 33      | CH <sub>3</sub> | Cl                                 | CH <sub>3</sub> | CH=CHCH <sub>3</sub>                          | 225-227     |
|    | 34      | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                   | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>               | 135-136     |
| 10 | 35      | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                   | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 93-95       |
|    | 36      | CH <sub>3</sub> | NO <sub>2</sub>                    | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>               | 154-156     |
|    | 37      | CH <sub>3</sub> | NO <sub>2</sub>                    | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 157-159     |
| 15 | 38      | CH <sub>3</sub> | SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>               | 182-183     |
|    | 39      | CH <sub>3</sub> | SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 120-122     |
| 20 | 40      | CH <sub>3</sub> | H                                  | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>               | 125-126,5   |
|    | 41      | CH <sub>3</sub> | H                                  | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 154-156     |
|    | 42      | CH <sub>3</sub> | NHCOCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>               | 110-111     |
| 25 | 43      | CH <sub>3</sub> | NHCOCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 183-185     |
|    | 44      | CH <sub>3</sub> | N(COCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>               | 117-118     |
| 30 | 45      | CH <sub>3</sub> | NH <sub>2</sub>                    | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 177,5-178,5 |
|    | 46      | CH <sub>3</sub> | NHCH <sub>3</sub>                  | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 176-177     |
|    | 47      | CH <sub>3</sub> | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 117-118     |
| 35 | 48      | CH <sub>3</sub> | Cl                                 | CH <sub>3</sub> | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>            | 175-177     |
|    | 49      | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>    | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 72,5-73     |



|    | Yhdiste | Y               | X                             | R1              | R2                              | Sp. (°C) |
|----|---------|-----------------|-------------------------------|-----------------|---------------------------------|----------|
| 5  | 50      | CH <sub>3</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 99-101   |
|    | 51      | CH <sub>3</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 108-110  |
|    | 52      | CH <sub>3</sub> | F                             | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 184-185  |
| 10 | 53      | CH <sub>3</sub> | F                             | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 157-158  |
|    | 54      | CH <sub>3</sub> | SCH <sub>3</sub>              | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 102-104  |
|    | 55      | CH <sub>3</sub> | SCH <sub>3</sub>              | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 128-129  |
| 15 | 56      | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 129-131  |
|    | 57      | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 145-147  |
| 20 | 58      | H               | Cl                            | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 90-91    |
|    | 59      | H               | Cl                            | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 171-173  |
|    | 60      | Cl              | Cl                            | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 176-177  |
| 25 | 61      | Cl              | Cl                            | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 188-189  |
|    | 62      | Cl              | F                             | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 154-155  |
| 30 | 63      | Cl              | F                             | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 173-174  |
|    | 64      | Cl              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 134-136  |
|    | 65      | Cl              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 111-112  |
| 35 | 66      | Cl              | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 164-165  |
|    | 67      | Cl              | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 154-155  |

| Yhdiste | Y  | X               | R1                              | R2              | Sp. (°C)                                      |             |
|---------|----|-----------------|---------------------------------|-----------------|---|-------------|
| 5       | 68 | Cl              | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>               | 152-153     |
|         | 69 | Cl              | OCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 131-132     |
|         | 70 | Cl              | SCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>               | 139-141     |
| 10      | 71 | Cl              | SCH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 135-136     |
|         | 72 | CH <sub>3</sub> | Cl                              | H               | n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>              | 164-166     |
|         | 73 | CH <sub>3</sub> | Cl                              | H               | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 159-161     |
| 15      | 74 | CH <sub>3</sub> | Cl                              | H               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 194-195     |
|         | 75 | CH <sub>3</sub> | Cl                              | H               | CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>            | 179-180     |
| 20      | 76 | CH <sub>3</sub> | Cl                              | H               | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>            | 252-254     |
|         | 77 | CH <sub>3</sub> | Cl                              | H               | CCl <sub>3</sub>                              | 228-230     |
|         | 78 | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | H               | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 118,5-119,5 |
| 25      | 79 | CH <sub>3</sub> | F                               | H               | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 188-190     |
|         | 80 | CH <sub>3</sub> | F                               | H               | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>               | 140-141     |
| 30      | 81 | CH <sub>3</sub> | SCH <sub>3</sub>                | H               | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 183-184     |
|         | 82 | CH <sub>3</sub> | SCH <sub>3</sub>                | H               | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>               | 170-172     |
|         | 83 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                 | H               | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 161-162     |
| 35      | 84 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                 | H               | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>               | 170-171     |
|         | 85 | H               | Cl                              | H               | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 175-176     |

|    | Yhdiste | Y               | X                               | R1 | R2                              | Sp. (°C)                 |
|----|---------|-----------------|---------------------------------|----|---------------------------------|--------------------------|
| 5  | 86      | H               | Cl                              | H  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 198-199                  |
|    | 87      | Cl              | Cl                              | H  | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 223,5-224                |
|    | 88      | Cl              | Cl                              | H  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 217-218                  |
| 10 | 89      | CH <sub>3</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 150-151                  |
|    | 90      | CH <sub>3</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H  | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 154-155                  |
|    | 91      | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | H  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 143-144                  |
| 15 | 92      | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                | H  | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 171-172                  |
|    | 93      | CH <sub>3</sub> | SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 209-211                  |
| 20 | 94      | CH <sub>3</sub> | SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H  | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 175-176                  |
|    | 95      | CH <sub>3</sub> | NO <sub>2</sub>                 | H  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 210-212                  |
|    | 96      | CH <sub>3</sub> | NO <sub>2</sub>                 | H  | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 220-222                  |
| 25 | 97      | CH <sub>3</sub> | H                               | H  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 155-156                  |
|    | 98      | CH <sub>3</sub> | H                               | H  | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | α) 137-139<br>β) 168-171 |
| 30 | 99      | CH <sub>3</sub> | NHCOCH <sub>3</sub>             | H  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 204-205                  |
|    | 100     | CH <sub>3</sub> | NHCOCH <sub>3</sub>             | H  | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 183-185                  |
|    | 101     | Cl              | F                               | H  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 193-194                  |
| 35 | 102     | Cl              | F                               | H  | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 208-209                  |
|    | 103     | Cl              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 181-182                  |

|    | Yhdiste | Y               | X                              | R1                              | R2                              | Sp. (°C)    |
|----|---------|-----------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------|
| 5  | 104     | Cl              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H                               | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 188-189     |
|    | 105     | Cl              | CH <sub>3</sub>                | H                               | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 191-192     |
|    | 106     | Cl              | CH <sub>3</sub>                | H                               | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 203-204     |
| 10 | 107     | Cl              | OCH <sub>3</sub>               | H                               | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 183-184     |
|    | 108     | Cl              | OCH <sub>3</sub>               | H                               | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 195-196     |
|    | 109     | Cl              | SCH <sub>3</sub>               | H                               | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 204-205     |
| 15 | 110     | Cl              | SCH <sub>3</sub>               | H                               | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 207-208     |
|    | 111     | CH <sub>3</sub> | SCH <sub>3</sub>               | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 90-91(*)    |
| 20 | 112     | CH <sub>3</sub> | SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                               | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 149-150     |
|    | 113     | CH <sub>3</sub> | SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>                 | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 118,5-119,5 |

Huom.

25 n-CH<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, n-C<sub>2</sub>H<sub>2z+1</sub> jne. tarkoittavat suoraketjuisia ketjuja C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>z</sub> jne.-asemassa.

i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> ja i-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> tarkoittavat vastaavasti isopropyylia ja isobutyyliketjuja.

t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> tarkoittaa tertiobutyyliketjua.

30



tarkoittaa sykloheksyyli-ryhmää.

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ja 4-Cl-C<sub>6</sub>-H<sub>4</sub> tarkoittavat vastaavasti fenyyli- ja parakloorifenyyli-ryhmiä. Yhdisteen nro 98 kaksi sulamispistettä vastaavat sen kahta kiteistä muunnelmaa.

Keksinnön mukaisille yhdisteille on tehty farmakologisia kokeita, jotka todistavat niiden merkityksen terapeuttisen vaikutuksen omaavina aineina.

Akuutti toksisuus.

5 Akuutti toksisuus on määritetty hiirellä vatsaontelon sisäisesti annosteltuna. LD 50 -arvot ovat yli 500 mg/kg. Antagonismi Cardiazolilla<sup>®</sup> aiheutettujen nykivien kouristusten suhteen hiirellä.

10 Koetta ovat inspiroineet Goodmanin ja työtovereiden kuvaamat kokeet J. Pharm. Exp. Ther., 108, 168-176. Hiirille annetaan tutkittavia yhdisteitä taipelkkää liuotinta vatsaontelon sisäisesti 30 minuuttia ennen suonensisäistä Cardiazol<sup>®</sup> ruisketta 35 mg/kg. Eläimiä tarkkaillaan sitten tunnin ajan ja kullekin erälle lasketaan prosentuaalinen  
15 osuus hiiristä, joilla on nykiviä kouristuksia (100 % nykiviä kouristuksia ja 10-20 % yhtäjaksoisia kouristuksia kontrollieläimillä).

Kullekin annokselle lasketaan kouristuksilta suojaava prosentuaalinen osuus kontrollieläimiin verrattuna, jonka avulla määritetään graafisesti DA<sub>50</sub>, annos, joka  
20 suojaa 50 % eläimistä Cardiazolin<sup>®</sup> kouristavilta vaikutuksilta. Keksinnön yhdisteiden DA<sub>50</sub> arvo ovat 0,01-30 mg/kg.

"Kätkemiskoe" hiirellä ("Burying test")

25 Tälle kokeelle ovat antaneet aiheen menetelmä, jota ovat kuvanneet Pinet J.P.J. Treit D., Ladak F. ja MacLennan A.J. julkaisussa Animal learning and behavior, 8, 477.451, (1980). Vieraiden esineiden olemassaolo eläimen tavanomaisessa ympäristössä aiheuttaa epämiellyttävän tilanteen, johon eläin reagoi piilottamalla aggressiota aiheuttavan  
30 esineen (lasikuulia) häkkinsä sahajauhoihin.

Anksiolyytit vähentävät vieraan tilanteen aiheuttamaa ahdistusta: Eläimet kätkevät vähemmän. Sitten laske-  
taan piilottamatta jääneiden lasikuulien lukumäärä.

35 Tutkittavia yhdisteitä annetaan CD1 (Charles River) kannan koirashiirille 30 minuuttia (vatsaontelon sisäisesti) tai 60 minuuttia (suun kautta) ennen kuin ne pannaan

häkkeihin, joissa on 25 lasikuulaa. 30 minuutin kuluttua lasketaan kätkemättömien lasikuulien lukumäärä. Lasketut prosentuaalinen osuus käsiteltyjen ja kontrollieläinten välillä.

5 Näin määritellään  $DA_{50}$ , 50-%:isesti vaikuttava annos, joka on se annos yhdistettä (mg/kg), joka vähentää puolella kätkeytyneiden lasikuulien lukumäärää kontrollieläimiin verrattuna. Keksinnön yhdisteiden  $DA_{50}$  on 0,1-30 mg/kg vatsaontelon sisäisesti.

10 Vaikutus elektrokortikogrammiin kurarekäsittelyllä tekohengitystä saavalla rotalla

Yhdisteiden sedatiivinen tai hypnoottinen vaikutus on määritelty tarkkailemalla niiden vaikutusta rotan elektrokortikogrammiin H. Depoorteren kuvaamalla menetelmällä, Rev. E.E.G. Neurophysiol, 10, 3. 207-214 (1980) ja H. Depoorteren ja M. Decobertin kuvaamalla menetelmällä, J. Pharmacol. (Paris), 14, 2, 195-265 (1983). Tutkittavia yhdisteitä annetaan vatsaontelon sisäisesti kasvavina annoksina 1-30 mg/kg.

20 Ne aiheuttavat unen oireita 0,01-30 mg/kg annoksista lähtien.

Vaikutus "unen" kestoon, joka on aiheutettu 4-hydroksinatriumbutyraatilla

25 Tämä vaikutus on määritetty yhdisteen vaikutuksella "unen" kestoon, joka on aiheutettu 4-hydroksi-natriumbutyraatilla (GBH) kurarekäsittelyllä rotalla.

Käytetyt eläimet ovat Charles River-kannan koirasrottia, jotka painavat 200+ g. Eläimille, joita on käsitelty alloferiinillä 1 mg/kg vatsaontelon sisäisesti, annetaan tekohengitystä naamarin avulla, joka on pantu kuonon päälle (hengityslaitteen nopeus = 50/min: hengitystilavuus = 14 ml).

Ruokatorvi on sitä ennen suljettu, jotta estetään ilman pääsy vatsaan.

35 Otsalohkoon ja takaraivoon sijoitetuilla aivokuoren elektrodeilla rekisteröidään elektrokortikografinen vaikutus Polygraph Grass Model 79 P:llä nopeudella 6 mm/sek.

Eläimen valmistelu suoritetaan paikallispuudutuksessa (ksylokaiinia 2-%:isena). Rottia pidetään koko kokeen ajan vakiolämpötilassa (37,5°C). 10 minuutin kuluttua rotan valmistelun loputtua injektoidaan 200 mg/kg:n annos  
5 4-hydroksinatriumbutyyraattia suonensisäisesti hännän kohdalta.

Tutkittavaa yhdistettä annetaan 10 mg/kg annoksena vatsaontelon sisäisesti 3 minuuttia 4-hydroksinatriumbutyyraatin antamisesta. Oireiden arviointi suoritetaan  
10 15 minuutin jaksoina 75 minuutin ajan GHB injektion antamisesta. Tämän analyysijakson aikana määritetään "unen" kokonaiskesto. 15 kontrollia sisältävän sarjan avulla määritetään "GHB-unen" kesto.

Tulosten tilastollinen analyysi suoritetaan Mann-Whitneyn U-testin avulla.  
15

Tietyt yhdisteet alentavat GHB:n vaikutuksia (jopa 40 %n väheneminen unen kestossa 10 mg/kg annoksella), kun taas toiset yhdisteet voimistavat näitä vaikutuksia (jopa 40 %n lisäys 10 mg/kg annoksella). Todetaan myös,  
20 että vaikutukset voivat olla vastakkaisia sen mukaan, onko yhdisteitä annettu suurina vai pieninä annoksina.

Näiden eri testien tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on anksiolyyttisiä, unta aiheuttavia, hypnoottisia ja kouristuksia ehkäiseviä vaikutuksia; keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä hoidettaessa tuskatiloja, unihäiriöitä ja muita neurologisia ja psykiatrisia sairauksia, hoidettaessa unettomuutta, erityisesti hoidettaessa käytöshäiriöitä, jotka johtuvat aivoverisuonten vaurioista ja aivojen kalkkeutumisesta  
25 vanhuksilla, sekä hoidettaessa muistihäiriöitä, jotka johtuvat kallovammoista ja hoidettaessa aineenvaihdunnallisia aivotauteja.  
30

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla kaikissa suun kautta tai parenteraalisesti annosteltaviksi sopivissa muodoissa, esimerkiksi tabletteina, päällystettyinä pille-  
35

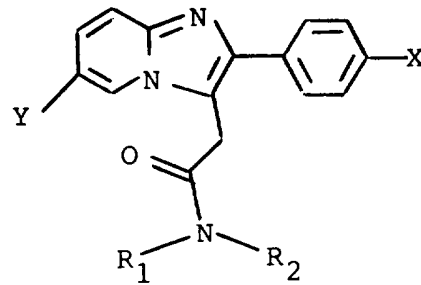
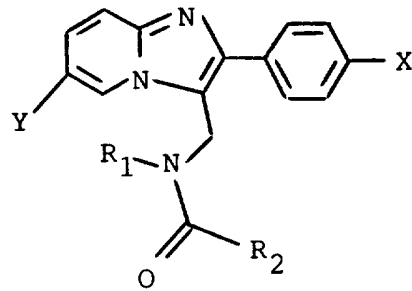
reinä, kapseleina, juotavina tai injektoitavina liuoksina sopiviin täyteaineisiin sekoitettuina.

Päivittäinen annos voi olla 0,1 - 100 mg.

Terapeuttiset vertailukokeet

- 5 Kokeet suoritettiin edellä kuvatulla "Cardiazol<sup>®</sup>  
-testillä. Verrattiin toisiinsa 11 yhdisteparia, joissa  
kussakin oli käänteiset amidiryhmät. Vertailuyhdisteet  
olivat tunnettuja FI-patentista 71143. Koska löydettiin  
ainoastaan 8 paria, joissa tunnettu ja uusi yhdiste olivat  
10 analogisia, syntetisoitiin 3 yhdistettä (näitä ei ollut ku-  
vattu FI-patentissa 71143); syntetisoitujen yhdisteiden pa-  
rina esitetyt yhdisteet ovat edullisia uusia yhdisteitä.
- Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa. Kol-  
mannessa sarakkeessa on esitetty yhdisteen numero yhdis-  
15 teiden rakennetta ja sulamispistettä kuvaavista taulukoista.  
Parien 9 - 11 jälkimmäisellä yhdisteellä ei ole numeroa,  
koska niitä ei ollut kuvattu FI-patentissa 71143.





Uudet yhdisteet

FI-patentista 71143  
tunnetut yhdisteet

|    |                                | Yhd.<br>nro. taul      | Y               | X               | R1              | R2                             | AD <sub>50</sub>           |
|----|--------------------------------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------------------|----------------------------|
| 1  | <u>uusi</u><br><u>tunnettu</u> | <u>1</u><br><u>1</u>   | H               | Cl              | H               | CH <sub>3</sub>                | <u>5,00</u><br><u>1,00</u> |
| 2  | <u>uusi</u><br><u>tunnettu</u> | <u>3</u><br><u>81</u>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>                | <u>6,00</u><br><u>0,25</u> |
| 3  | <u>uusi</u><br><u>tunnettu</u> | <u>4</u><br><u>41</u>  | CH <sub>3</sub> | Cl              | H               | CH <sub>3</sub>                | <u>7,00</u><br><u>0,60</u> |
| 4  | <u>uusi</u><br><u>tunnettu</u> | <u>5</u><br><u>42</u>  | CH <sub>3</sub> | Cl              | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | <u>4,00</u><br><u>0,60</u> |
| 5  | <u>uusi</u><br><u>tunnettu</u> | <u>88</u><br><u>11</u> | Cl              | Cl              | H               | nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | <u>1,00</u><br><u>1,00</u> |
| 6  | <u>uusi</u><br><u>tunnettu</u> | <u>15</u><br><u>44</u> | CH <sub>3</sub> | Cl              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                | <u>2,00</u><br><u>0,05</u> |
| 7  | <u>uusi</u><br><u>tunnettu</u> | <u>57</u><br><u>83</u> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | <u>0,10</u><br><u>0,60</u> |
| 8  | <u>uusi</u><br><u>tunnettu</u> | <u>61</u><br><u>29</u> | Cl              | Cl              | CH <sub>3</sub> | nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | <u>0,13</u><br><u>1,00</u> |
| 9  | <u>uusi</u><br><u>tunnettu</u> | <u>56</u><br><u>—</u>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | <u>0,01</u><br><u>3,00</u> |
| 10 | <u>uusi</u><br><u>tunnettu</u> | <u>59</u><br><u>—</u>  | Cl              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | <u>0,30</u><br><u>0,90</u> |
| 11 | <u>uusi</u><br><u>tunnettu</u> | <u>58</u><br><u>—</u>  | H               | Cl              | CH <sub>3</sub> | iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | <u>0,05</u><br><u>2,80</u> |

Tuloksista ilmenee, että

a) Substituenttien Y ja X vaihteluilla ei juuri ole merkitystä farmakologisiin ominaisuuksiin;

5 b) Kun  $R_2$  on lyhytketjuinen radikaali (metyyli tai etyyli), niin tunnetut yhdisteet ovat parempia kuin uudet yhdisteet (vrt. parit 1 - 4 ja 6);

c) Kun  $R_1$  on metyyli ja  $R_2$  on propyyli tai iso-propyyli, niin uudet yhdisteet ovat parempia kuin tunnetut yhdisteet.

10 Seuraavat esimerkit valaisevat joidenkin keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta.

Mikroanalyysi ja IR- ja NMR-spektrit vahvistavat saatujen yhdisteiden rakenteet.

Esimerkki 1

15 2-(4-kloorifenyli)-3-pentanoyyliaminometyyli-6-metyyliimidatso/1,2-a7pyridiini

a) Kolviin, jota on pidetty  $-30^{\circ}\text{C}$ :een ja  $-40^{\circ}\text{C}$ :een välillä olevassa lämpötilassa ja joka sisältää 150 ml  
20 dimetyyliformamidia, lisätään tipoittain 63 g eli 54 ml (0,5 moolia) oksalyylidikloridia koko ajan sekoittaen. Annetaan lämpötilan nousta huoneenlämpötilaan, sitten lisätään suspensio, jossa on 40 g (0,165 moolia) 2-(4-kloori)fenyyli-  
25 6-metyyliimidatso/1,2-a7pyridiiniä 150 ml:ssa dimetyyliformamidia ja sekoitusta jatketaan 24 tuntia. Sakka erotetaan suodattamalla, se suspendoidaan 1 l:aan vettä ja tätä suspensiota koko ajan sekoittaen lisätään 350 ml ammoniak-  
kia.

30 Seos uutetaan metyleenikloridilla, orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Seos huuhdotaan eetterillä ja se ki-  
teytetään uudestaan metanolista. Näin saadaan valkea kiinteä aine. Sp. =  $175-176^{\circ}\text{C}$ .

35 b) Valmistetaan suspensio, jossa on 40 g (0,148 moolia) edellä saatua aldehydiä 500 ml:ssa metanolia ja lisätään nopeasti liuos, jossa on 3,5 g natriumborohydridiä 15 ml:ssa vettä. Havaitaan seoksen kuumeneminen ja voimakas kaasun muodostus.

Seosta sekoitetaan 24 tuntia, haihdutetaan sitten kuiviin, jäännös liuotetaan veteen, pH säädetään 8:aan laimean kloorivetyhapon avulla, sakka suodatetaan, pestään ja kuivataan. Sp. = 214-215°C.

5 c) Pannaan kolviin 6,12 ml (0,0588 moolia) valeronitriiliä ja 32 ml rikkihappoa. Seosta sekoitetaan ja siihen lisätään pienissä erissä 8 g (0,0293 moolia) edellä valmistettua alkoholia ja jatketaan sekoitusta, kunnes ai-  
neet ovat täysin liuenneet.

10 Sitten lisätään jäävettä, sitten ammoniakkia, kunnes pH 7 ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään, kuivataan ja haihdutetaan, jäännös pestään eetterillä, puhdistetaan sitten silikageelikromatografialla eluoimalla metyleenikloridi/metanoli-seok-  
15 sella 96/4. Lopullinen yhdiste sulaa 172-173°C:ssa.

Esimerkki 2

2-(4-kloori)fenyyli-N-metyyli-3-pentanoyylimetyyli-6-metyyli-imidatso[1,2-a]pyridiini

20 150 ml:n kolviin pannaan 1,27 g (0,0264 moolia) 50 % natriumhydridiä öljyssä, se pestään kaksi kertaa pentaanilla ja lisätään 30 ml tetrahydrofuraania ja 1,5 ml dimetyyliformamidia. Sitten lisätään argonatmosfää-  
rissä 4,7 g (0,0132 moolia) esimerkissä 1 saatua amidia  
25 liuotettuna 150 ml:aan tetrahydrofuraania, sitten 1,64 ml (0,0264 moolia) jodometania.

Havaitaan kaasun vapautumista. Reaktion kehittymistä seurataan silikageeliohutkerroskromatografialla. Kun lähtöainetta ei enää ole, lisätään metanolia natriumylimäärän  
30 hävittämiseksi. Seos haihdutetaan kuiviin, se liuotetaan veteen ja metyleenikloridiin, orgaaninen faasi erotetaan, se pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan.

Jäännös liuotetaan eetteriin, puhdistetaan sit-  
ten silikageelikromatografialla pylväässä eluoimalla metylee-  
35 nikloridi/metanoli-97/3 seoksella. Lopullinen yhdiste sulaa 158-160°C:ssa.

Esimerkki 3

2-(4-kloori)fenyyli-3-(2-metyyli)propanoyyliaminometyyli-  
6-metyyli-imidatso/1,2-apyridiini

---

5           150 ml:n kolviin pannaan 1,5 g (0,05 moolia) para-  
formaldehydiä, 50 ml etikkahappoa, 4,55 ml (0,05 moolia)  
isobutyronitriiliä ja 2 ml väkevää rikkihappoa ja koko  
seosta kuumennetaan 70°C:ssa, kunnes aineet ovat liunneet.  
Sitten lisätään 4 g (0,0165 moolia) 2-(4-kloori)fenyyli-  
10 6-metyyli-imidatso/1,2-cpyridiiniä ja 15 ml etikkahappoa  
ja kuumennetaan vesihauteessa tarkkaillen reaktion kehitys-  
tä ohutkerroskromatografian avulla.

Kun lähtöaine on melkein kokonaan hävinnyt, seoksen  
annetaan jäähtyä, muodostunut sakka suodatetaan, liuote-  
15 taan veteen ja ammoniakkiin ja uutetaan metyleenikloridilla.

Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan ja haihdu-  
tetaan. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväessä eluoimalla  
metyleenikloridi/metanaoliseoksella 95/5. Saatu yhdiste su-  
laa 211-212°C:ssa.

20           Esimerkki 4

2-(4-kloori)fenyyli-3-bentsoyyliaminometyyli-6-metyyli-imi-  
datso/1,2-apyridiini

---

25           Liuokseen, jossa on 4,54 g (0,03 moolia) N-hydroksi-  
metyylibentsamidia 50 ml:ssa jäätikkoa, lisätään 2 g vä-  
kevää rikkihappoa, sitten 15 minuutin kuumentamisen jäl-  
keen 50°C:ssa lisätään 4,8 g (0,02 moolia) 2-(4-kloori)-  
fenyyli-6-metyyli-imidatso/1,2-apyridiiniä.

30           Seosta kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla 6 tuntia,  
sitten haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan veteen,  
lisätään ammoniakkia, kunnes pH on emäksinen. Sakka suoda-  
tetaan, pestään vedellä, kuivataan ja kiteytetään uudes-  
taan 400 ml:sta metanolia. Näin saadaan valkoisia kiteitä,  
jotka sulavat 247-248°C:ssa.

Esimerkki 5

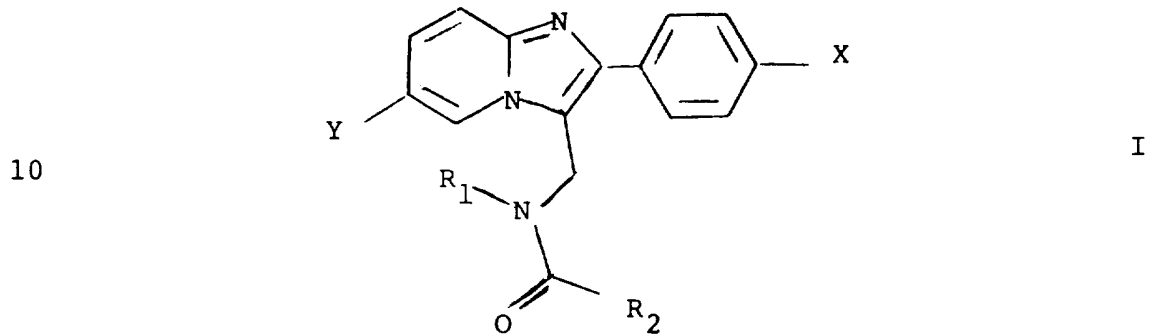
2-(4-kloorifenyyli)-3-(2-okso pyrrolidin-1-yyli)-metyyli-6-metyyli-imidatso[1,2-a]pyridiini

---

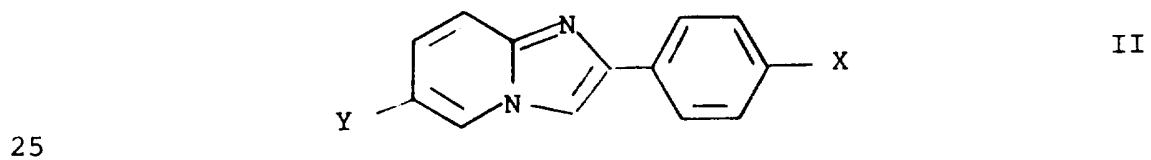
- 5 Valmistetaan hyvin sekoitettu seos, jossa on 4,8 g (0,02 moolia) 2-(4-kloori)fenyyli-6-metyyli-imidatso[1,2-a]pyridiiniä ja 2,53 g (0,022 moolia) N-hydroksimetyyli-2-pyrrolidinonia, sitten lisätään 20 ml väkevää rikkihappoa. Liuosta sekoitetaan yksi päivä huoneen lämpötilassa, kaadetaan sitten 800 ml:aan vettä, lisätään 55 ml ammoniakkia
- 10 Laktaami uutetaan metyleenikloridilla, orgaaninen faasi pestään ja kuivataan, haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan kromatografiolla eluomalla 70/30 etyyliasetaatti/tolueni-seoksella. Saatu valkoinen kiinteä aine sulaa 186-187,5<sup>o</sup>:ssa.

## Patenttivaatimus

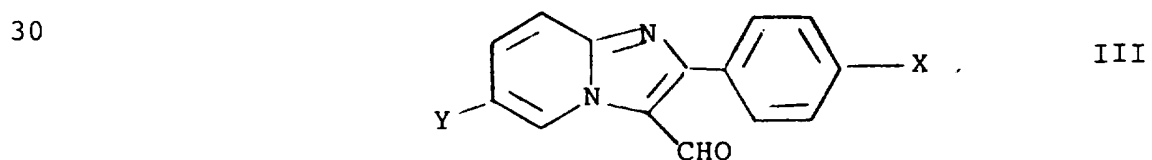
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-asyyli-  
aminometyyli-imidatso[1,2-a]pyridiinien valmistamiseksi,  
5 joiden kaava on I



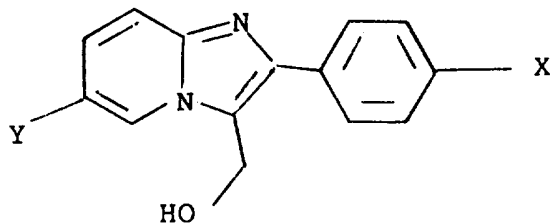
15 jossa X on klooriatomi tai metyyliryhmä, Y on vety- tai  
klooriatomi tai metyyliryhmä, R<sub>1</sub> on metyyliryhmä ja R<sub>2</sub> on  
propyyli- tai isobutyyliryhmä,  
sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditio-  
suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että  
20 a) yhdiste, jonka kaava on II



jossa X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, formyloidaan  
aldehydin saamiseksi, jonka kaava on III



ja joka pelkistetään alkoholiksi, jonka kaava on IV

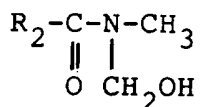


5

IV

10 ja joka saatetaan reagoimaan nitriilin kanssa, jonka kaava on  $R_2\text{-CN}$ , jossa  $R_2$  tarkoittaa samaa kuin edellä, jolloin saadaan sellainen kaavan I mukainen amidi, jossa  $R_1$  on vetätytomi, ja alkyloidaan metyylijodidilla, tai

15 b) kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan amidin kanssa, jonka kaava on



20 jossa  $R_2$  tarkoittaa samaa kuin edellä, tai

c) kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan paraformadehydinin kanssa ja nitriilin kanssa, jonka kaava on  $R_2\text{-CN}$ , jossa  $R_2$  tarkoittaa samaa kuin edellä, ja näin saatu yhdiste saatetaan reagoimaan metyylijodidin kanssa,

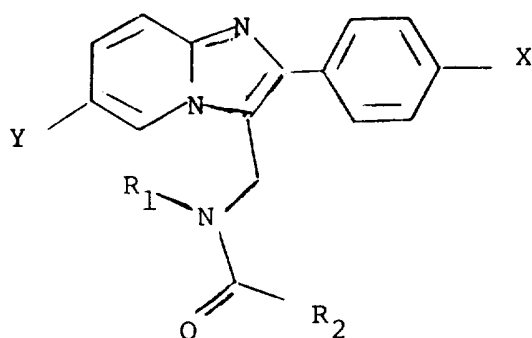
25 ja että näin saatu kaavan I mukainen yhdiste hahuttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi.

## Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt använd-  
bara 3-acylaminometylimidazo[1,2-a]pyridiner med formeln I

5

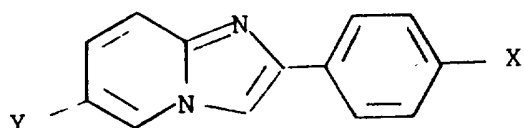
10



15 vari X är en kloratom eller en metylgrupp, Y är en väte-  
eller kloratom eller en metylgrupp, R<sub>1</sub> är en metylgrupp och  
R<sub>2</sub> är en propyl- eller isobutylgrupp,  
samt deras farmaceutiskt godtagbara syrradditionssalter,  
k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t

20

a) en förening med formeln II

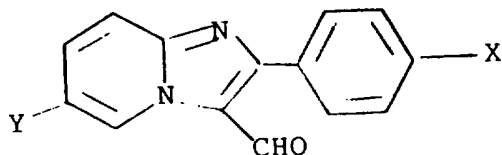


II

25

vari X och Y har ovan agivna betydelse, formyleras för er-  
hållande av en aldehyd, vilken har formeln III

30

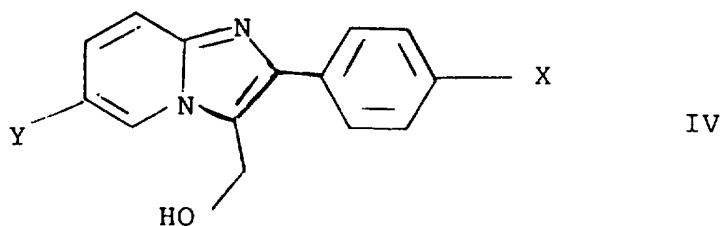


III

och vilken reduceras till en alkohol, vilken har formeln IV



5

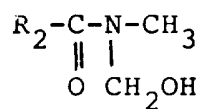


10

och vilken omsätts med en nitril med formeln  $R_2\text{-CN}$ , vari  $R_2$  har ovan angivna betydelse, varvid erhålles en amid med formeln I, i vilken  $R_1$  är en väteatom, och vilken alkyle-  
ras med metyljodid, eller

b) en förening med formeln II omsätts med en amid med formeln

15



vari  $R_2$  har ovan angivna betydelse, eller

20

c) en förening med formeln II omsätts med paraform-  
aldehyd och med en nitril, vilken har formeln  $R_2\text{-CN}$ , vari  $R_2$  har ovan angivna betydelse, och den sålunda erhållna föreningen omsätts med metyljodid,

och att, om så önskas, den sålunda erhållna förening-  
en med formeln I omvandlas till ett syradditionssalt.

25