



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **390 438 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2636/87

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 471/04**
A61K 31/44,
//(C07D 471/04, 235:00, 221:00)

(22) Anmeldetag: 8.10.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15.10.1989

(45) Ausgabetag: 10. 5.1990

(56) Entgegenhaltungen:

EP-A1 0033094 EP-A1 0068378 EP-A1 0204285 EP-A1 0228006
CHEMICAL ABSTRACTS VOL.104, ABSTR.NR. 148791V

(73) Patentinhaber:

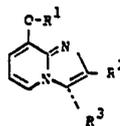
YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.
TOKIO (JP).

(72) Erfinder:

YANAGISAWA ISAO
TOKIO (JP).
OHTA MISUAKI
SAITAMA (JP).
KOIDE TOKIJO
TOKIO (JP).
SHIKAMA HISATAKA
TOKIO (JP).
MIYATA KEIJI
TOKIO (JP).

(54) NEUE IMIDAZO(1,2-A)PYRIDINDERIVATE UND DEREN HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN

(57) Es werden neue Imidazo(1,2-a)pyridinderivate und deren pharmazeutisch annehmbare Salze beschrieben, die eine H⁺, K⁺-Adenosintri-phosphatase-Hemmwirkung besitzen und die als prophylaktische und therapeutische Wirkstoffe für gastrische Erkrankungen nützlich sind. Weiters werden pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten, und Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen angegeben. Die Verbindungen besitzen die allgemeine Formel (I).

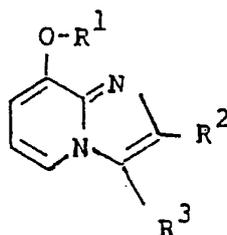


AT 390 438 B

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Imidazo[1,2-a]pyridinderivate der tiefer stehenden allgemeinen Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze. Die Verbindungen der Erfindung besitzen eine H^+ , K^+ -Adenosintri-phosphatase-Hemmwirkung und sind als prophylaktische und therapeutische Wirkstoffe für gastrische Krankheiten verwendbar.

Die Erfindung betrifft weiters die erfindungsgemäßen Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

Schließlich betrifft die Erfindung auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen die allgemeine Formel (I)

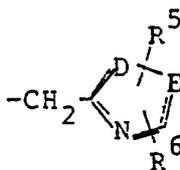


(I)

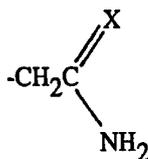
In dieser Formel bedeutet R^1 eine Alkylgruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine Cycloalkylgruppe substituiert ist.

R^2 bedeutet eine Hydroxygruppe, eine niedrig-Alkoxycarbonylgruppe, eine niedrige Alkylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, eine niedrige Alkoxygruppe oder eine niedrig-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, eine Phenylgruppe, die durch eine niedrige Alkoxygruppe substituiert sein kann, oder eine niedrig-Acyloxyalkylgruppe, die durch eine niedrige Acyloxygruppe substituiert sein kann.

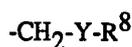
R^3 bedeutet Wasserstoff, eine niedrige Alkylgruppe, eine niedrige Halogenalkylgruppe, eine niedrig-Alkoxyalkylgruppe, eine Hydroxy-niedrig-alkylgruppe, eine Cyano-niedrig-alkylgruppe, eine Mono- oder Di-niedrig-alkylamino-niedrig-alkylgruppe, eine Aminogruppe, eine Mono- oder Di-niedrig-alkylaminogruppe, eine Nitrosogruppe, eine niedrig-Alkoxycarbonylgruppe, eine niedrig-Acylaminogruppe, eine niedrig-Alkylsulfonoylaminogruppe, eine Gruppe der Formel



worin D NH oder Schwefel, E, Stickstoff oder CH ist, und R^5 und R^6 die gleiche oder unterschiedliche Bedeutungen haben und Wasserstoff eine niedrige Alkylgruppe, eine niedrig-Alkoxycarbonylgruppe oder eine Phenylgruppe sein können, eine Gruppe der Formel



worin X Sauerstoff, Schwefel oder $N-R^7$ bedeutet, worin R^7 eine Sulfamoylgruppe, eine niedrig-Acylaminogruppe oder eine niedrige Alkylgruppe ist, oder eine Gruppe der Formel



5 worin Y Sauerstoff oder Schwefel und R^8 eine Cyano-niedrig-alkylgruppe oder eine niedrige Alkylgruppe bedeutet.

8-Aralkyl (oder Aryl)oxyimidazo[1,2-a]pyridine, die gegebenenfalls an der Phenylgruppe substituiert sind, sind in den europäischen Patentschriften 33094 und 68378 geoffenbart. Es wird beschrieben, dass diese Pyridine nützliche Wirkstoffe gegen Sekretion und Wirkstoffe zur Zellschätzung sind.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind neue Verbindungen, die von diesen bekannten Verbindungen unterschiedliche Substituenten haben und die eine ausgezeichnete H^+ , K^+ -Adenosintriphosphatase-Hemmwirkung besitzen.

Im vorliegenden Zusammenhang bedeutet der Begriff "niedrig" eine gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, wenn nichts anderes angegeben ist. Demzufolge bedeutet eine niedrige Alkylgruppe, eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele für niedrige Alkylgruppen sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, tert.-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Äthylpropyl, Hexyl, Isohexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 1-Äthylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Äthyl-2-Methylpropyl und 1-Äthyl-1-Methylpropyl usw.

Niedrige Alkoxygruppen sind gerade oder verzweigte Alkoxygruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Beispiele sind: Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy, tert.-Butoxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, Hexyloxy und Isohexyloxy u. dgl.

Eine niedrige Alkylgruppe ist eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele sind Äthyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, 3-Butyl, 1-Methyl-2-propyl, 1-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 4-Pentyl, 3-Methyl-1-butyl, 2-Methyl-3-butyl, 1-Methyl-2-butyl, 1-Methyl-3-butyl, 1,1-Dimethyl-2-propyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 4-Hexyl, 5-Hexyl usw.

Als Alkylgruppe des Substituenten R^1 wird eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt. Beispiele für die Alkylgruppe sind zusätzlich zu den oben erwähnten Beispielen der niedrigen Alkylgruppe Heptyl, 5-Methylhexyl, 1-Methylhexyl, 3-Äthylpentyl, 2-Propylbutyl, Octyl, 6-Methylheptyl, Nonyl, 7-Methyloctyl, Decyl, 8-Methylnonyl usw.

Bevorzugte Beispiele für Alkenylgruppen mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen sind 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 3-Methyl-1-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 4-Methyl-1-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl 3-Methyl-2-pentenyl usw.

Als Cycloalkylgruppe werden Gruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bevorzugt. Beispiele hierfür sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl usw.

Als Acylgruppe von Acyloxy- oder Acyl-niedrig-alkylgruppen wird eine niedrige Alkanoylgruppe und eine Arylcarbonylgruppe, insbesondere eine geradkettige oder verzweigte Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder die Benzoylgruppe bevorzugt. Beispiele für die Alkanoylgruppe sind Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl, Hexanoyl u. dgl.

Alkylgruppen mit einem niedrig-Alkoxy- oder einem Cycloalkylsubstituenten sind Gruppen, in denen ein beliebiger Wasserstoff in der oben beschriebenen Alkylgruppe durch eine niedrige Alkoxygruppe oder eine Cycloalkylgruppe substituiert ist. Repräsentative Beispiele der niedrig-Alkoxy substituierten Alkylgruppe sind Methoxymethyl, Methoxyäthyl, Methoxypropyl, Methoxybutyl, Methoxypentyl, Äthoxymethyl, Äthoxyäthyl, Äthoxypropyl, Äthoxybutyl, Äthoxypentyl, Propoxymethyl, Propoxyäthyl, Propoxypropyl, Propoxybutyl, Propoxypentyl, Isopropoxymethyl, Isopropoxyäthyl, Isopropoxypropyl, Isopropoxybutyl, Isopropoxypentyl, Isopropoxyhexyl, Butoxymethyl, Butoxyäthyl, Butoxypropyl, Butoxybutyl, Isobutoxymethyl, Isobutoxyäthyl, Isobutoxypropyl, Isobutoxybutyl usw. Spezifische Beispiele für Cycloalkyl-substituierte Alkylgruppen sind Cyclopropylmethyl, Cyclopropyläthyl, Cyclopropylpropyl, Cyclopropylbutyl, Cyclobutylmethyl, Cyclobutyläthyl, Cyclobutylpropyl, Cyclopentylmethyl, Cyclopentyläthyl, Cyclopentylpropyl, Cyclohexylmethyl, Cyclohexyläthyl, Cyclohexylpropyl, Cyclohexylbutyl, Cyclohexylpentyl, Cyclohexylhexyl usw.

Eine niedrig-Alkoxy-substituierte Phenylgruppe ist eine Gruppe, in der das Wasserstoffatom in der ortho-, para- oder meta-Stellung der Phenylgruppe durch eine der oben beschriebenen niedrigen Alkoxygruppen substituiert ist. Bevorzugte Beispiele sind ortho- oder para-Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl, Propoxyphenyl und Isopropoxyphenylgruppen.

Bevorzugte Halogenatome sind Fluor, Chlor und Brom.

Somit ist eine halogensubstituierte niedrige Alkoxygruppe eine Gruppe, in der ein bis drei beliebige Wasserstoffatome in einer der oben beschriebenen niedrigen Alkylgruppen durch eines oder mehrere der oben genannten Halogenatome substituiert ist (sind). Wenn man Chlor als Beispiel nimmt, sind Beispiele für diese

Gruppen Chloromethyl, Dichloromethyl, Trichloromethyl, 1-Chloroäthyl, 2-Chloroäthyl, 1-Chloropropyl, 2-Chloropropyl, 3-Chloropropyl, 2-Chloro-2-methyläthyl, 1-Chlorobutyl, 2-Chlorobutyl, 3-Chlorobutyl, 4-Chlorobutyl, 5-Chloropentyl, 6-Chlorohexyl usw.

5 Eine Hydroxy-niedrig-alkoxygruppe ist eine Gruppe, in der ein beliebiges Wasserstoffatom einer der oben beschriebenen niedrigen Alkylgruppen durch eine Hydroxygruppe substituiert ist. Beispiele sind geradkettige oder verzweigte Hydroxyalkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Hydroxymethyl, 1-Hydroxyäthyl, 2-Hydroxyäthyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl, 3-Hydroxypropyl, 1-Hydroxy-1-methyläthyl, 2-Hydroxy-1-methyläthyl, 1-Hydroxybutyl, 2-Hydroxybutyl, 3-Hydroxybutyl, 4-Hydroxybutyl, 1-Hydroxy-2-methylpropyl, 2-Hydroxy 2-methylpropyl, 3-Hydroxy-2-methylpropyl, 1-Hydroxypentyl, 2-Hydroxypentyl, 3-Hydroxypentyl, 4-Hydroxypentyl, 5-Hydroxypentyl, 4-Hydroxyhexyl, 5-Hydroxy-4-methylpentyl usw.

10 Beispiele für Cyano-substituierte niedrige Alkylgruppen sind Cyanomethyl, 1-Cyanoäthyl, 2-Cyanoäthyl, 1-Cyanopropyl, 2-Cyanopropyl, 3-Cyanopropyl, 1-Cyano-1-methyläthyl, 2-Cyano-1-methyläthyl, 1-Cyanobutyl, 2-Cyanobutyl, 3-Cyanobutyl, 4-Cyanobutyl, 1-Cyano-1-methylpropyl, 2-Cyano-1-methylpropyl, 3-Cyano-1-methylpropyl, 1-Cyano-2-methylpropyl, 2-Cyano-2-methylpropyl, 3-Cyano-2-methylpropyl, 15 1-Cyanomethylpropyl, 1-Cyanopentyl, 2-Cyanopentyl, 3-Cyanopentyl, 4-Cyanopentyl, 5-Cyanopentyl, 1-Cyano-3-methylbutyl, 2-Cyano-3-methylbutyl, 1-Cyanomethylbutyl, 1-Cyanohexyl, 2-Cyanohexyl, 3-Cyanohexyl, 4-Cyanohexyl, 5-Cyanohexyl, 6-Cyanohexyl usw.

20 Eine mono- oder di-niedrig-Alkylaminogruppe ist eine Gruppe, in der eines oder zwei Wasserstoffatome einer Aminogruppe durch eine der oben beschriebenen niedrigen Alkylgruppen substituiert ist. Beispiele hierfür sind mono-Alkylaminogruppen mit einer geraden oder verzweigten Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Methylamino, Äthylamino, Propylamino, Isopropylamino, Butylamino, Isobutylamino, Pentylamino, Isopentylamino und Hexylamino. Symmetrische Dialkylaminogruppen mit geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Dimethylamino, Diäthylamino, Dipropylamino, Diisopropylamino, Dibutylamino, Dipentylamino und Dihexylamino. Asymmetrische Dialkylaminogruppen mit 25 unterschiedlichen geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Äthylmethylamino, Methylpropylamino, Äthylpropylamino, Butylmethylamino, Butyläthylamino und Butylpropylamino.

30 Eine mono- oder di-niedrig-Alkylamino-substituierte niedrige Alkylgruppe ist eine Gruppe, in der wenigstens ein beliebiges Wasserstoffatom einer der oben beschriebenen niedrigen Alkylgruppen durch eine der oben beschriebenen mono- oder di-niedrig-Alkylaminogruppe substituiert ist. Wenn man die Diäthylaminogruppe als Beispiel nimmt, sind Beispiele hierfür Diäthylaminomethyl, 2-(N,N-Diäthylamino)äthyl, 3-(N,N-Diäthylamino)propyl, 4-(N,N-Diäthylamino)butyl, 5-(N,N-Diäthylamino)pentyl 6-(N,N-Diäthylamino)hexyl usw. Diese Gruppen sind jedoch nicht auf solche beschränkt, die mit der Diäthylaminogruppe substituiert sind. Als Beispiele für niedrig-Alkoxy-carbonylgruppen können monovalente Gruppen erwähnt werden, die durch 35 Veresterung zwischen einem geradkettigen oder verzweigten Alkohol mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und einer Carboxyverbindung erhalten werden, wie beispielsweise Methoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, sec-Butoxycarbonyl, Pentyloxycarbonyl, Isopentyloxycarbonyl, Neopentyloxycarbonyl, tert.-Pentyloxycarbonyl, und Hexyloxycarbonyl.

40 Einige Verbindungen der vorliegenden Erfindung haben Stereo-Isomere, wie optische Isomere, Tautomere usw.

Die vorliegende Erfindung umfaßt auch reine Isomere und Mischungen derselben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch Salze bilden. Die vorliegende Erfindung umfaßt auch die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I, insbesondere deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

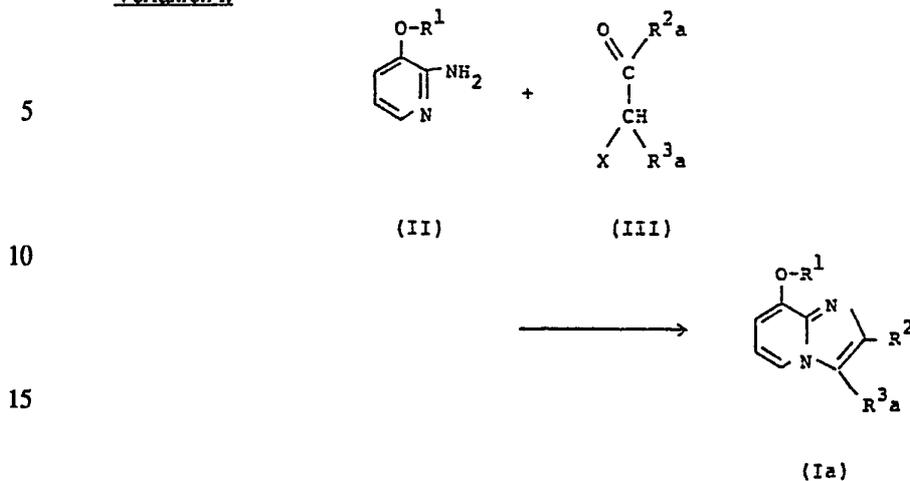
45 Beispiele für solche Salze sind Säureadditionssalze mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure und Phosphorsäure und mit organischen Säuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure und Äthansulfonsäure. Je nach den Substituenten der Verbindung der allgemeinen Formel I können diese auch Salze mit Basen, wie Natrium, Kalium und quaternäre Ammoniumsalze mit halogenierten, niedrigen Alkylgruppen bilden.

50 Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auf verschiedene Weise hergestellt werden. Repräsentative Beispiele für die Verfahren werden im folgenden angegeben. Alle Verfahren gemäß der Erfindung umfassen gegebenenfalls auch den Schritt, das Produkt in ein Salz überzuführen und umkehrt.

55

60

Verfahren I:



20 In diesem Formelschema haben die Substituenten R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen. R^{2a} bedeutet ein Halogen, eine niedrig-Alkoxycarbonylgruppe, eine niedrige Alkylgruppe, die durch eine niedrig-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann oder eine Phenylgruppe, die durch eine niedrige Alkoxygruppe substituiert sein kann. R^{3a} bedeutet Wasserstoff, eine niedrige Alkylgruppe, eine Cyano-niedrig-alkylgruppe oder eine niedrig-Alkoxycarbonylgruppe. X bedeutet Halogen oder einen organischen Sulfonsäurerest.

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia können hergestellt werden, indem man amino-substituierte Pyridyläther der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der allgemeinen Formel III zur Reaktion bringt.

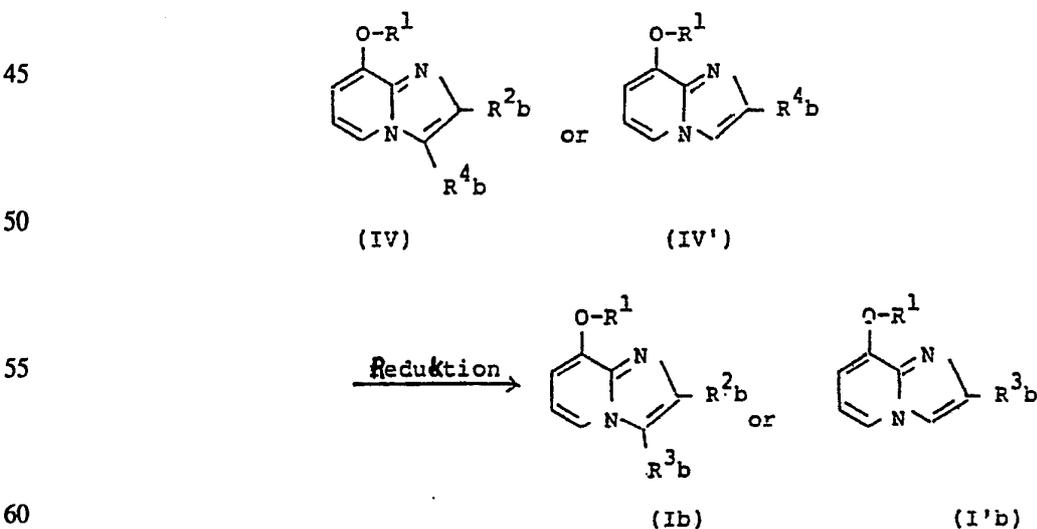
Im oben wiedergegebenen Reaktionsschema sind Beispiele für das Halogen X Jod, Brom, Chlor usw. Beispiele für den organischen Sulfonsäurerest sind Alkansulfonsäurereste, wie die Methansulfonyloxy- und Äthansulfonyloxygruppe usw., und aromatische Sulfonsäurereste, wie Benzolsulfonyloxy und Toluolsulfonyloxygruppen usw.

30 Die Reaktion kann mit Vorteil ausgeführt werden, indem man die Verbindungen II und III entweder in etwa äquimolaren Mengen oder mit einem geringen Überschuß von Verbindung II oder Verbindung III in einem inerten Lösungsmittel vorzugsweise in Gegenwart einer Base bei Raumtemperatur oder unter Erwärmung, vorzugsweise unter Erwärmung mit Rückflußkühlung umsetzt. Als inertes, organisches Lösungsmittel können Äther, Benzol, Toluol, Xylol u. dgl. mit Vorteil verwendet werden, wenn R^{2a} Halogen ist. Falls R^{2a} eine andere Bedeutung als Halogen hat, wird mit Vorteil ein Alkohol, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol od. dgl. oder Benzol, Toluol, Xylol od. dgl. verwendet.

35 Wenn eine Base verwendet wird, ist es bevorzugt Trimethylamin, Triäthylamin, Pyridin, Picolin, Lutidin, Dimethylanilin, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat usw. zu verwenden.

40

Verfahren 2:

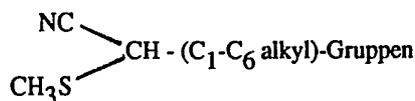


In diesem Formelschema hat R^1 die oben angegebene Bedeutung. R^{2b} ist eine niedrige Alkylgruppe, R^{4b} bedeutet eine Gruppe, die durch Reduktion in eine Hydroxy-niedrig-alkylgruppe oder eine Aminogruppe übergeführt werden kann. R^{3b} bedeutet eine Hydroxyniedrig-alkylgruppe, eine Cyano-niedrig-alkylgruppe oder eine Aminogruppe.

5 Die durch die allgemeine Formel Ib oder I'b wiedergegebenen Verbindungen der vorliegenden Erfindung können hergestellt werden, indem man die durch die allgemeinen Formeln IV oder IV' wiedergegebenen Verbindungen reduziert.

10 Als Gruppe, die durch Reduktion in eine Hydroxy-niedrig-alkylgruppe übergeführt werden kann, können niedrig-Alkoxy-carbonyl-niedrig-alkylgruppen (C_3 bis C_{12}) oder eine Hydroxy-niedrig-alkylgruppe genannt werden, in welcher die Hydroxygruppe geschützt ist. Als Schutzgruppe für die Hydroxygruppe können Benzyl-, p-Methoxybenzyl- und Benzyloxycarbonylgruppen, Schutzgruppen der Acetalart, Acetyl und Benzoylgruppen u. dgl. erwähnt werden.

15 Als Gruppe, die durch Reduktion in eine Cyano-niedrigalkylgruppe übergeführt werden kann, können die $(C_1-C_6\text{-Alkyl})CH_2NO_2$ -Gruppen, die



20 usw. erwähnt werden.

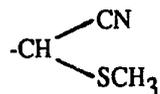
Als Gruppe, die durch Reduktion in eine Aminogruppe übergeführt werden kann, kann die Cyano, Nitro, Nitroso und Schutzaminogruppen, ähnlich den oben beschriebenen, erwähnt werden.

25 Die Reduktion dieser Verbindungen kann durch katalytische Reduktion in Gegenwart verschiedener Katalysatoren durch chemische Reduktion mit verschiedenen Hydriden oder Metallen und Säuren oder flüssigem Ammoniak und metallischem Natrium od. dgl. und eine reduktive Dehydratation erwähnt werden, die durch Phosphortrichlorid in Pyridin ausgeführt wird.

Um die Schutzgruppe, beispielsweise einer Hydroxy- oder Aminogruppe zu reduzieren, um sie abzuspalten, wird mit Vorteil in herkömmlicher Weise eine katalytische Reduktion unter Verwendung von Palladium-Kohle als Katalysator angewendet.

30 Zur Reduktion einer niedrig-Alkoxy-carbonylgruppe in die Hydroxymethylgruppe wird die Reaktion mit Lithiumaluminiumhydrid in einem organischen Lösungsmittel, wie Äther, Dioxan, Tetrahydrofuran bevorzugt. Die Reaktion kann in geeigneter Weise unter wasserfreien Bedingungen in Inertgas-Atmosphäre ausgeführt werden.

35 Um eine Nitro- oder Nitrosogruppe od. dgl. in eine Aminogruppe überzuführen, ist es vorteilhaft, eine katalytische Reduktion auszuführen, bei der als Katalysator Palladium-Kohle, Raney-Nickel, Palladium-Moor usw. verwendet wird. Um weiters eine Gruppe der Formel



40

in eine Cyanomethylgruppe überzuführen, wird eine katalytische Reduktion, bei der Raney-Nickel od. dgl. als Katalysator verwendet wird, bevorzugt. Um eine Nitromethylgruppe in eine Cyanogruppe umzuwandeln, ist es von Vorteil, eine reduktive Dehydratation durch Reaktion mit Phosphortrichlorid in Pyridin anzuwenden. Für die Reduktion einer Cyanogruppe zu einer Aminomethylgruppe ist eine chemische Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid geeignet.

45

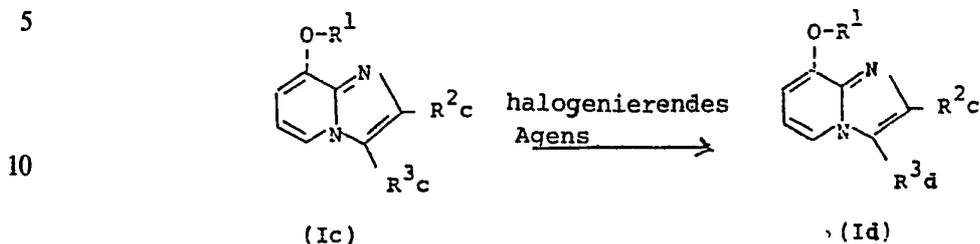
Falls zwei oder mehrere Substituenten, die reduziert werden müssen, vorliegen, dann können diese Reduktionen ausgeführt werden, indem alle Substituenten entweder zugleich oder stufenweise reduziert werden, indem man die Bedingungen entsprechend auswählt. Durch geeignete Wahl der Bedingungen kann auch einer oder ein Teil der Substituenten reduziert werden.

50

55

60

Verfahren 3:



15

In diesem Formelschema hat R¹ die oben genannte Bedeutung. R^{2c} bedeutet eine niedrige Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch eine niedrige Alkoxygruppe substituiert sein kann. R^{3c} bedeutet eine Hydroxy-niedrig-Alkylgruppe. R^{3d} bedeutet eine Halogeno-niedrig-alkylgruppe.

20

Von den erfindungsgemäßen Verbindungen können die Imidazopyridinderivate (Id), bei welchen sich in der 3-Stellung eine Halogeno-niedrig-alkylgruppe befindet, hergestellt werden, indem man ein Halogenierungsmittel mit der entsprechenden, eine Hydroxy-niedrig-alkylgruppe enthaltenden Verbindung (Ic) umsetzt.

25

Als Halogenierungsmittel können erwähnt werden: Halogenwasserstoffe, wie Fluorwasserstoff, Bromwasserstoff usw.; Thionylhalogenide, wie Thionylchlorid usw.; Alkalihalogenide, wie Natriumbromid usw.; Phosphorhalogenide, Phosphoroxihalogenide, Triphenylphosphonataalkalihalogenide, Triphenylphosphintetrachlorkohlenstoff, Triphenylphosphindihalogenide, Diphenyltrihalogenophosphorane, Triphenylphosphonadihalogenide, Sulfonylhalogenide, Sulfoniumhalogenide usw.

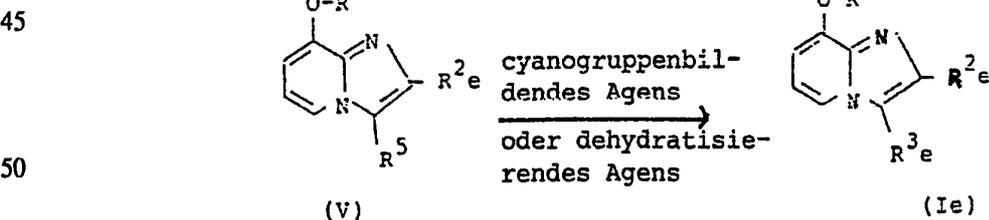
30

Die Reaktion ändert sich in Abhängigkeit von den Ausgangsverbindungen, den gewünschten Verbindungen und der Art des Halogenierungsmittels. Werden beispielsweise als Halogenierungsmittel Thionylhalogenide, wie Thionylchlorid, oder Thionylbromid verwendet, dann ist es bevorzugt, einen primären oder sekundären Alkohol als Ausgangsverbindung zu verwenden. Die Reaktion kann ausgeführt werden, indem man eine der Verbindungen (Ic) oder ein Salz derselben mit dem Halogenierungsmittel in nahezu äquimolaren Mengen oder mit einem Überschuß einer der Verbindungen, vorzugsweise in Abwesenheit eines Lösungsmittels oder in einem organischen Lösungsmittel, wie Methylchlorid, Äther, Dioxan, Tetrahydrofuran unter Kühlung oder bei Raumtemperatur umsetzt. Je nach den Reaktionsbedingungen, kann es in einigen Fällen geeignet sein, die Reaktion in Gegenwart von Aminen, wie Pyridin usw. auszuführen.

35

Verfahren 4:

40



55

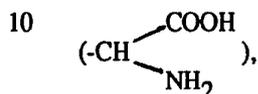
In diesem Reaktionsschema hat R¹ die oben angegebene Bedeutung. R^{2e} bedeutet eine niedrige Alkylgruppe, die durch eine niedrige Alkoxygruppe substituiert sein kann, oder eine Phenylgruppe, die durch eine niedrige Alkoxygruppe substituiert sein kann. R⁵ bedeutet einen Rest, der in eine Cyano-niedrig-alkylgruppe

60

umgewandelt werden kann. R³e bedeutet eine Cyano-niedrig-alkylgruppe.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie), die eine Cyanogruppe enthalten, können hergestellt werden, indem cyanogruppen-einführende Agentien oder dehydrierende Agentien mit den Verbindungen der allgemeinen Formel V umgesetzt werden.

5 Als Rest, der in die Cyano-niedrig-alkylgruppe umgewandelt werden kann, sind Atome oder Gruppen entsprechend Cyano, Wasserstoff, Halogen, ein organischer Sulfonsäurerest und Trialkylsilyl, niedrige Alkoxy, Phenoxy, Trialkylammonium, Carbamoyl, Formyl, niedrig-alkoxycarbonyl, Carboxy, Aminomethyl, Aminocarboxymethyl,



und Hydroxyiminomethyl (-CH=N-OH) Gruppen usw.

15 Verfahren zur Umwandlung dieser Reste in die Cyanogruppe umfassen nukleophile Substitution, Dehydratation, Oxidation u. dgl., bei welchen sich das die Cyanogruppen bildende Agens in der jeweiligen Reaktion ändert. Beispielsweise können bei der nukleophilen Substitution Alkalicyanide, wie Natriumcyanid, Kaliumcyanid, Metallcyanide, wie Silbercyanid, Kupfercyanid, cyano-koordinierte Übergangsmetallkomplexe u. dgl., Cyansäure usw. verwendet werden. Bei der Bildung der Cyanogruppe durch Dehydratation eines Amides
20 oder der Hydroxyiminomethylgruppe wird ein Dehydratisierungsmittel verwendet. Das oben genannte cyanogruppen-einführende Agens soll definitionsgemäß auch ein Dehydratationsmittel umfassen. Als dehydratisierendes Mittel können in einer solchen Reaktion Phosphorpentoxid, Phosphorpentachlorid, Phosphortrichlorid, Phosphoroxychlorid, Trifluoressigsäureanhydrid, Triphenylphosphin, Tris(triphenylphosphin)chlorrhodium, Phosphornitrilchlorid, Thionylchlorid, Phosgen, Aluminiumchlorid,
25 Dicyclohexylcarbodiimid, Trialkylsilylchlorid, Acetylchlorid, Benzoylchlorid, Sulfoniumchlorid, Polyphosphorsäure, Zinnoxid, Titan-tetrachlorid, Trichlortriazin usw. verwendet werden.

Der Aldehyd und das Carboxy werden mit Hydroxylamin oder -Amin umgesetzt, um das Oxim oder Amid zu bilden, welches zur Bildung der Cyano-Gruppe mit dem oben beschriebenen Dehydratationsmittel umgesetzt wird.

30 Verfahren zur Bildung der Cyanogruppe durch Oxidation umfassen die Umsetzung mit einer Aminomethylverbindung in Gegenwart von Bleitetraoxid oder Nickelperoxid, die Reaktion von Natriumhypochlorit, einem Hypobromit oder N-Bromsuccinimid mit einem Aminosäuresalz, und die Reaktion mit einem primären Alkohol oder Aldehyd zusammen mit Nickel/Aluminiumoxid, Cuprichlorid od. dgl. in Gegenwart von Ammoniak. Diese Agentien sind definitionsgemäß unter dem oben erwähnten Begriff "cyanogruppen-einführendes Agens" subsumiert.

35 Die Reaktionsbedingungen ändern sich in Abhängigkeit vom cyanogruppen-einführenden Agens, den Ausgangsverbindungen und den gewünschten Verbindungen. Wenn beispielsweise der der Cyanogruppe entsprechende Rest ein Atom oder eine Gruppe, wie Halogen, ein organischer Sulfonsäurerest od. dgl. ist, der durch Substitution abgespalten wird, ist es von Vorteil, eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit einer äquimolaren oder überschüssigen Menge des Alkalicyanides bezogen auf die Verbindungen V, in einem inerten,
40 organischen Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid usw. unter Kühlung oder bei Raumtemperatur, vorzugsweise in Inertgasatmosphäre, unter wasserfreien Bedingungen umzusetzen.

Wenn den der Cyanogruppe entsprechende Rest eine Gruppe, wie ein Amid, ein Oxim od. dgl. ist, das durch Dehydratation in die Cyanogruppe umgewandelt wird, ist es vorteilhaft, eine Verbindung der allgemeinen Formel V in einem organischen Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Xylol, Mesitylen, Pyridin, Chloroform,
45 Dichlormethan, Dichloräthan usw. mit dem oben beschriebenen Dehydratisierungsmittel in einer Menge umzusetzen, die etwas größer ist als die theoretische Menge.

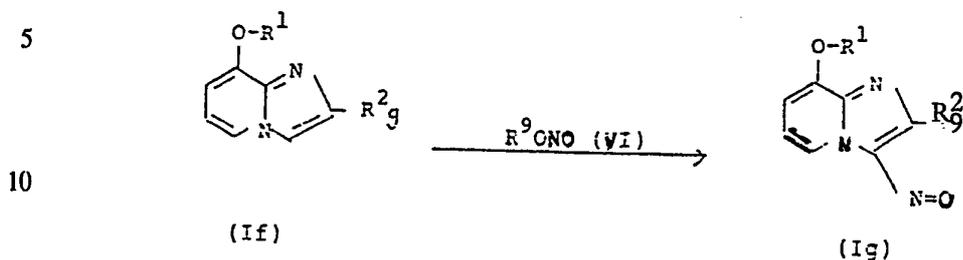
Die Oxidation kann ausgeführt werden, indem man mit dem oben beschriebenen Oxidationsmittel in einem organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z. B. Methanol, Äthanol od. dgl. Benzol, Toluol, Xylol, Dichlormethan, Dichloräthan usw. umsetzt.

50

55

60

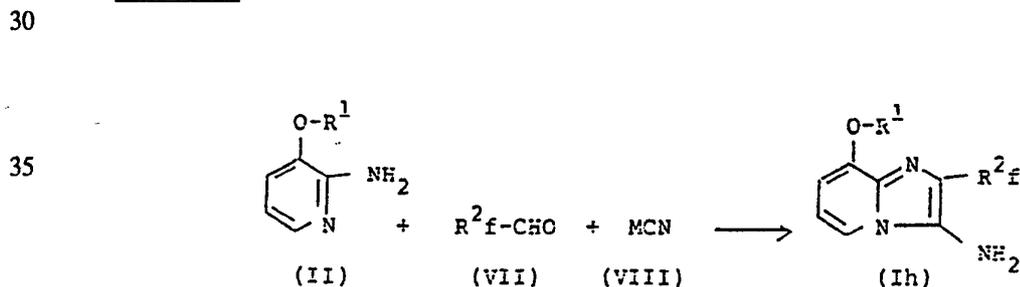
Verfahren 5:



In diesem Reaktionsschema hat R¹ die oben angegebene Bedeutung. R^{2g} ist eine niedrige Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch eine niedrige Alkoxygruppe substituiert sein kann. R⁹ bedeutet ein Alkalimetall, Wasserstoff oder eine niedrige Alkylgruppe. Die erfindungsgemäßen Verbindungen, die in Stellung 3 eine Nitrosogruppe besitzen, können hergestellt werden, indem man die Imidazopyridinderivate (If), die in Stellung 3 Wasserstoff besitzen, mit einem Nitrosoagens (VI), wie salpetriger Säure, oder einem niedrigen Ester der salpetrigen Säure usw. umsetzt, hergestellt werden.

Die Reaktion wird ausgeführt, indem man die Verbindungen (If) mit den Verbindungen (VI) in einer äquimolaren oder einem, bezogen auf (If) überschüssigen Menge, entweder in einem organischen Lösungsmittel, wie Äther, Dioxan, Tetrahydrofuran, Essigsäure od. dgl. oder in Salzsäure bei Raumtemperatur oder unter Erwärmung umsetzt.

Verfahren 6:



In diesem Reaktionsschema hat R¹ die oben genannte Bedeutung. R^{2f} bedeutet eine niedrige Alkylgruppe. M bedeutet ein Alkalimetall.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ih) können hergestellt werden, indem man die amino-substituierten Pyridinäther der allgemeinen Formel (II) mit Aldehyden (VII) und Alkalimetallcyaniden (VIII) umsetzt.

Beispiele für Alkalimetalle M im vorstehenden Reaktionsschema sind Natrium, Kalium, Lithium usw.

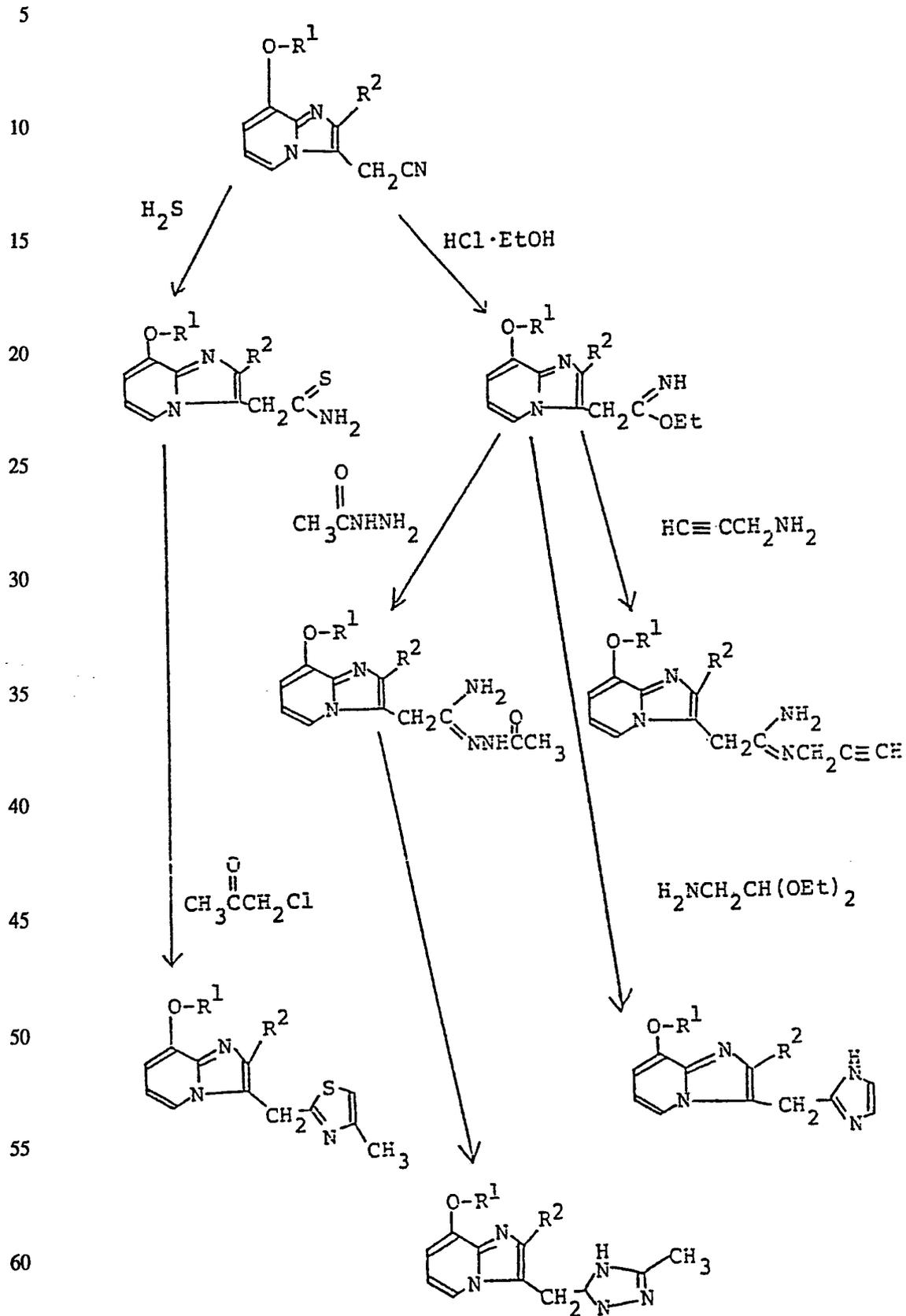
Es ist von Vorteil, wenn die Reaktion der Verbindungen (II), (VII) und (VIII) in äquimolaren Mengen oder gering überschüssigen Mengen von (VII) und (VIII), in Wasser als Lösungsmittel und in Gegenwart von Natriumhydrogensulfit bei Raumtemperatur oder unter Erwärmung vorzugsweise unter Erwärmung unter Rückflußkühlung ausgeführt wird.

Weitere Verfahren:

Weitere Verbindungen gemäß der Erfindung können hergestellt werden, indem man in den oben beschriebenen Verbindungen die Substituenten weiter umwandelt.

Die Umwandlung der Substituenten R² oder R³ die zuvor noch nicht beschrieben worden ist, kann wie nachstehend beschrieben, ausgeführt werden.

a) Verbindungen, welche die Cyano-niedrig-alkylgruppe enthalten, können beispielsweise gemäß dem nachfolgenden Reaktionsschema weiter umgewandelt werden, um andere erfindungsgemäße Verbindungen herzustellen:



b) Durch N-Alkylierung der eine Aminogruppe enthaltenden Verbindungen können andere Verbindungen, die eine mono- oder di-niedrig-Alkylaminogruppe enthalten, hergestellt werden.

c) Durch Umsetzen der Verbindungen, die eine Halogeno-niedrig-alkylgruppe enthalten, mit Thioharnstoff und nachfolgendem Umsetzen mit Alkalien und Alkylhalogeniden, können Verbindungen hergestellt werden, die eine niedrige Alkylgruppe enthalten, die mit SR⁸ substituiert sind. R⁸ bedeutet eine Cyano-niedrig-alkylgruppe oder eine niedrige Alkylgruppe.

d) Durch Umsetzen der Verbindungen, die eine Halogeno-niedrig-alkylgruppe enthalten, mit niedrigen Metallalkoholaten, können Verbindungen hergestellt werden, die eine niedrige Alkylgruppe enthalten, die mit einer niedrigen Alkoxygruppe substituiert sind.

e) Durch Umsetzen von Verbindungen, die eine Hydroxy-niedrig-alkylgruppe enthalten, mit niedrigen Acylhalogeniden, die mit einer niedrigen Acyloxygruppe substituiert sein können, können Verbindungen hergestellt werden, die eine niedrige Acyloxyalkylgruppe enthalten, die gegebenenfalls durch eine niedrige Acyloxygruppe substituiert ist.

f) Durch Ausführen der Mannich-Reaktion an Verbindungen, die im Imidazolring Wasserstoff aufweisen, können Verbindungen hergestellt werden, die eine Di-niedrig Alkylaminomethylgruppe enthalten. Diese Verbindungen können weiters mit niedrigen Alkylhalogeniden umgesetzt werden, um die quaternären Ammoniumsalze der Verbindungen herzustellen.

g) Durch Umsetzen von Verbindungen, die eine Aminogruppe enthalten, mit niedrigen Acylhalogeniden oder Halogensulfonsäure-niedrig-alkylestem können Verbindungen hergestellt werden, die eine niedrig-Acylamino- oder eine niedrig-Alkylsulfonylaminogruppe enthalten.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die nach den oben beschriebenen Verfahren hergestellt worden sind, können durch übliche chemische Verfahren, wie Extraktion, Kristallisation, Umkristallisieren, Säulenchromatographie usw. abgetrennt und rein dargestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, besitzen eine die Magensäuresekretion hemmende Aktivität, eine die Magen-Mukosa-Membran schützende Aktivität (cytoprotektive Aktivität) und eine Aktivität gegen Geschwüre. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich als vorbeugende und therapeutische Wirkstoffe für gastrische Erkrankungen, z. B. als Wirkstoffe zur Hemmung der Magensäuresekretion oder als prophylaktische und Behandlungsmittel für Magengeschwüre.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Hemmung der Magensäuresekretion und die Aktivität gegen Geschwüre wurde durch die Hemmwirkung (IC₅₀, 50 % Hemmkonzentration) gegen H⁺, K⁺-Adenosintriphosphatase (siehe Biochimica et Biophysica Acta, 728, 31-38 (1983)) bestätigt.

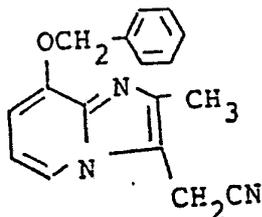
Die Magensäuresekretion hemmende Aktivität wurde weiters durch den nachstehenden Versuch bestätigt.

Sechs männliche Beagles (13-17 kg) mit gut entwickelten Heidenhain-Taschen wurden für die Erstellung von Kurven der Reaktion der Magensäuresekretion verwendet. 18 Stunden vor jedem Experiment wurde keine Nahrung verabreicht, jedoch Wasser erlaubt. Eine Stunde nach der Verabreichung des Arzneimittels wurde subkutan Histamin (60 µg/kg/Stunde) verabreicht. Die Taschensekretion wurde in ein Sammelgefäß abgeleitet, das alle 15 min ausgetauscht wurde. Das Volumen des Magensaftes wurde aufgezeichnet und die Säurekonzentration durch Titration mit 0,05 N NaOH bis zu pH 7,0 bestimmt, wobei ein Titrierautomat (Hiranuma Sangyo Co., COMTITE-7) verwendet wurde.

Die erzielten Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle:

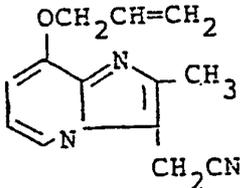
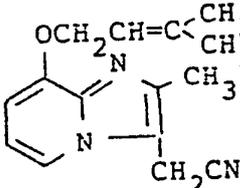
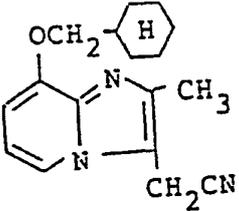
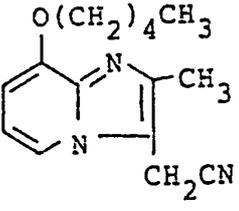
Verbindung	H ⁺ , K ⁺ -ATPase Hemmaktivität IC ₅₀ (M)	Magensäure-Hemmwirkung (%) Taschenhund 3 mg/kg p.o.
bekannte Verbindung A		



6.5 x 10⁻⁷

36

Tabelle (Fortsetzung):

5	Verbindung	H ⁺ , K ⁺ -ATPase Hemmaktivität IC ₅₀ (M)	Magensäure-Hemmwirkung (%) Taschenhund 3 mg/kg p.o.
bekannte Verbindung B		5.4 x 10 ⁻⁴	21
Beispiele 16 und 38		7.9 x 10 ⁻⁶	82
Beispiel 11		2.9 x 10 ⁻⁶	67
Beispiel 12		6.2 x 10 ⁻⁶	61

Bekannte Verbindung A: Verbindung der europäischen Patentschrift 33094

Bekannte Verbindung B: Verbindung der europäischen Patentschrift 68378

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze können als solche oder als pharmazeutische Zubereitungen, die durch Vermischen mit herkömmlichen pharmazeutisch annehmbaren Trägern, Hilfsmitteln usw. hergestellt worden sind, verwendet werden. Die Verabreichung kann oral (durch Tabletten, Kapseln, Pulver, Granülen, Pillen od. dgl.) oder parenteral (durch Injektionen, Sirupe, Salben, Suppositorien usw.) erfolgen.

Die Dosierung kann je nach dem betroffenen Patienten, die Art der Verabreichung und dem Zustand des Patienten geändert werden, wobei jedoch im allgemeinen tägliche Gesamtmengen von 200 bis 400 mg für einen Erwachsenen verabreicht werden, die in 2 bis 4 Einzeldosen verabreicht werden.

Nachstehend wird die Erfindung durch die folgenden, nicht beschränkenden Vorschriften und Beispiele näher erläutert.

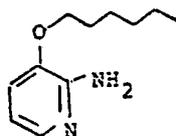
Wenigstens einige der Ausgangsverbindungen, die gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, sind neu und von der Erfindung mit umfaßt. Die Herstellung einiger dieser neuen Verbindungen ist in den Vorschriften erläutert.

In den Beispielen bedeutet Fp, Mass bzw. ¹H-NMR den Schmelzpunkt, das Massenspektrum bzw. das ¹H-Kernresonanzspektrum.

Eine wässrige, physiologische Kochsalzlösung, die 1000 mg/kg der Testverbindung, 3-Cyanomethyl-2-methyl-8-[(3-methyl-2-butenyl)-oxy]imidazo[1,2-a]pyridin (hergestellt nach Beispiel 16) enthielt, wurde oral einer Gruppe von drei männlichen und zwei weiblichen Fischer-Ratten (5-7 Wochen alt) verabreicht. Diese wurden 24 Stunden lang beobachtet, jedoch kein Tod festgestellt. Dies bedeutet, dass die LD₅₀ (p.o.) der Verbindung über 1000 mg/kg liegt.

Vorschrift 1:

2-Amino-3-hexyloxypyridin:



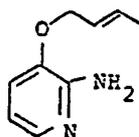
In einer Atmosphäre aus strömendem Stickstoff wurden 2 g Natriumhydroxid in 50 ml Methanol aufgelöst. Dann wurden unter Wasserkühlung 5,5 g 2-Amino-3-hydroxypyridin zur Lösung zugegeben und in dieser aufgelöst. Hierauf wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bis zur Trockene abgedampft. Unter Stickstoffstrom wurden zum Rückstand 70 ml trockenes Dimethylsulfoxid zugegeben, und zur so erhaltenen Suspension unter Wasserkühlung 9,08 g Hexylbromid zugegeben, worauf bei Raumtemperatur über Nacht gerührt wurde. Die Lösung wurde auf 400 ml Wasser gegossen. Die Mischung wurde mit Äther (400 ml und 300 ml) extrahiert. Nach dem Waschen mit 300 ml Wasser wurde der Extrakt über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Hexan gewaschen. Man erhielt 6,69 g des Produktes.

Fp. 55-56 °C; Mass (EI) m/z 194 (M⁺).

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt.

Vorschrift 2:

2-Amino-3-(2-butenyloxy)pyridin:



Fp: 79-80 °C/umkristallisiert aus Hexan; Mass (EI) m/z 164 (M⁺).

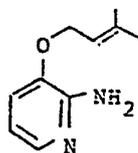
Nr. 390 438

Vorschrift 3:

2-Amino-3-(3-methyl-2-butenyloxy)pyridin:

5

10



15

Fp. 66-67 °C/Hexan; Mass (EI) m/z 178 (M⁺).

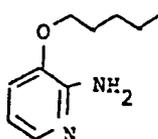
20

Vorschrift 4:

2-Amino-3-pentyloxypyridin:

25

30



35

Fp. 50-51 °C/Hexan; Mass (EI) m/z 180 (M⁺).

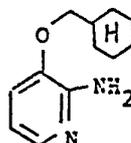
40

Vorschrift 5:

2-Amino-3-(cyclohexylmethoxy)pyridin:

45

50



55

Fp. 116-117 °C/Äther; Mass (EI) m/z 206 (M⁺).

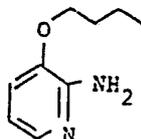
60

Nr. 390 438

Vorschrift 6:

2-Amino-3-butoxypyridin:

5



10

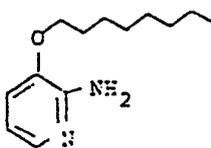
15

Fp. 53-54 °C/Hexan; Mass (EI) m/z 166 (M⁺).

Vorschrift 7:

2-Amino-3-octyloxy-pyridin:

20



25

30

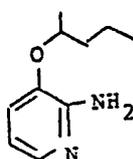
35

Fp. 56-57 °C/Hexan; Mass (EI) m/z 222 (M⁺).

Vorschrift 8:

2-Amino-3-(1-methylbutoxy)pyridin:

40



45

50

55

ölige Substanz; Mass (EI) m/z 180 (M⁺), ¹HNMR (CDCl₃, Sigma) 0,8-1,1 (m, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,2-1,9 (m, 4H), 4,32 (dt, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H)

60

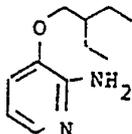
Nr. 390 438

Vorschrift 9:

2-Amino-4-(2-äthylbutoxy)pyridin:

5

10



15

ölige Substanz; Mass (EI) m/z 194 (M⁺), ¹HNMR (CDCl₃, Sigma) 0,92 (t, 6H), 1,1-1,8 (m, 5H), 3,86 (d, 2H), 6,56 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H)

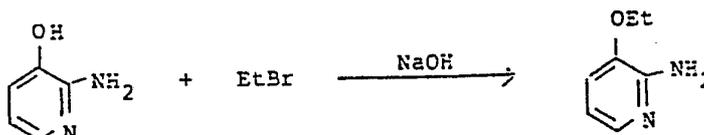
20

Vorschrift 10:

2-Amino-3-(äthoxy)pyridin:

25

30



35

In 3 ml Wasser wurden 1,80 g Natriumhydroxid und 50 ml Methanol aufgelöst. Zur so erhaltenen Lösung wurden 5,0 g 2-Amino-3-hydroxypyridin zugegeben. Nachdem 5 min lang bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Methanol durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Nach dem Eindampfen zur Trockene wurde der Rückstand mit 100 ml Dimethylsulfoxid versetzt und zur so erhaltenen Mischung 5 g Äthylbromid zugegeben. Hierauf wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 200 ml Wasser gegossen. Die Mischung wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde nacheinander mit einer 5-%igen wäßrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat und dann mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde mit n-Hexan versetzt und die gebildeten Kristalle abfiltriert. Man erhielt 3,40 g 2-Amino-3-äthoxypyridin.

40

45

Fp. 76-77 °C; Mass (EI) m/z 138 (M⁺).

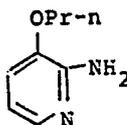
Die folgenden Verbindungen wurden nach ähnlicher Weise hergestellt.

Vorschrift 11:

2-Amino-3-propoxypyridin:

50

55



60

Fp. 54-55 °C; Mass (EI) m/z 152 (M⁺).

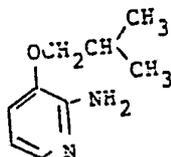
Nr. 390 438

Vorschrift 12:

2-Amino-3-(2-methylpropoxy)pyridin:

5

10



15

Fp. 45-46 °C/Hexan; Mass (EI) m/z 166 (M⁺).

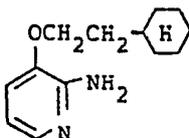
20

Vorschrift 13:

2-Amino-3-(2-cyclohexyläthoxy)pyridin:

25

30



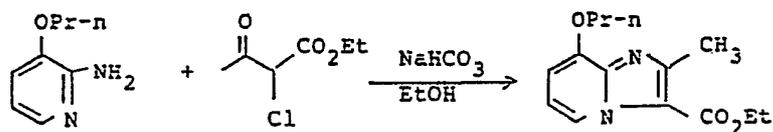
35

Fp. 99-100 °C Mass (EI) m/z 220 (M⁺).

Beispiel 1:

40

45



50

55

In 200 ml Äthanol wurden 24 g Äthyl-2-chloroacetoacetat aufgelöst und in die Lösung 11,1 g 2-Amino-3-propoxy-pyridin eingetragen. Nach Zugabe von 6,2 g Natriumhydrogencarbonat wurde die Mischung 16 Stunden lang unter Rückflußkühlung erhitzt und schließlich das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 100 ml Wasser versetzt und die so erhaltene Mischung mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie gereinigt, wobei Hexan:Äthylacetat (1:1) verwendet wurde. Man erhielt 4,0 g

60

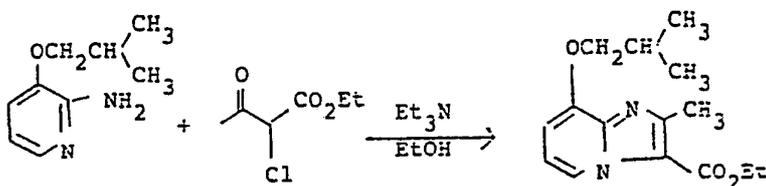
3-Äthoxycarbonyl-2-methyl-8-propoxyimidazo[1,2-a]pyridin.
Fp. 56-57 °C; Mass (EI) m/z 262 (M⁺).

Beispiel 2:

5

10

15



20

25

In 30 ml Äthanol wurde 1 g Äthyl-2-chloroacetoacetat und 0,8 g 2-Amino-3-(2-methylpropoxy)pyridin aufgelöst und dann in die Lösung 0,50 g Triäthylamin eingetragen. Nachdem 6 Stunden lang unter Rückflußkühlung erhitzt worden ist, wurde die Mischung mit 1,0 g Äthyl-2-chloroacetoacetat versetzt, worauf noch 16 Stunden lang unter Rückflußkühlung erhitzt wurde. Nach dem Abkühlen wurde das Äthanol unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgelöst. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie gereinigt, wobei man Hexan/Äthylacetat (4:1) verwendete. Man erhielt 0,45 g 3-Äthoxy-carbonyl-2-methyl-8-(2-methylpropoxy)imidazo[1,2-a]-pyridin.

Fp. 59-60 °C; Mass (EI) m/z 276 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₅H₂₀N₂O₃)

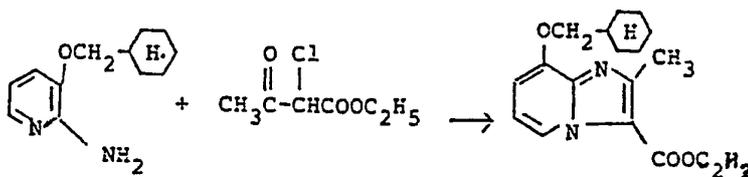
30

	C	H	N
Berechnet: (%)	65,20	7,30	10,14
Gefunden: (%)	64,98	7,38	10,12

Beispiel 3:

35

40



45

50

55

In 100 ml Toluol wurden 5,76 g 2-Amino-3-cyclohexyl-methoxypyridin, 5,0 g Äthyl-2-chloroacetoacetat und 3,09 g Triäthylamin aufgelöst. Die Lösung wurde 24 Stunden lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit 100 ml Äther versetzt. Die Mischung wurde mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch Umkristallisieren aus Äther n-Hexan erhielt man 5,67 g 8-Cyclohexylmethoxy-3-äthoxycarbonyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin mit einem Schmelzpunkt von 108-109 °C.

Mass (FAB) m/z 317 (M⁺ + 1),

Elementaranalyse (C₁₆H₂₂N₂O₂)

60

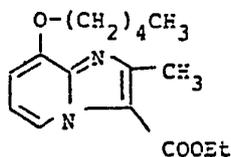
	C	H	N
Berechnet: (%)	68,33	7,65	8,85
Gefunden: (%)	68,21	7,67	8,79

Nach einer Beispiel 3 ähnlichen Arbeitsweise wurde die folgende Verbindung hergestellt:

Beispiel 4:

5

10



15

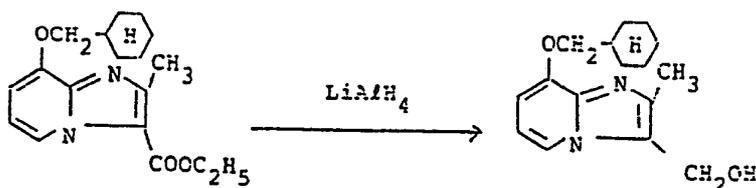
3-Äthoxycarbonyl-2-methyl-8-pentyloxyimidazo[1,2-a]pyridin,
Fp. 59-60 °C; Mass (FAB) m/z 291 (M⁺ + 1).

20

Beispiel 5:

25

30



35

40 Unter strömendem Argongas wurden 30 ml wasserfreies Tetrahydrofuran zu 0,78 g Lithiumaluminiumhydrid zugegeben. Die Mischung wurde gerührt und mit Eiswasser auf eine Temperatur zwischen 0 und 10 °C abgekühlt. Hierauf wurde eine Lösung von 5,48 g 8-Cyclohexylmethoxy-3-äthoxycarbonyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung bei einer Temperatur zwischen 0 und 10 °C 1 Stunde lang gerührt. Durch vorsichtige Zugabe von 7 ml Wasser wurde überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid zerstört und 100 ml Äther zugegeben, um mit Raumtemperatur abzukühlen, worauf unlösliche Anteile abfiltriert wurden. Nach dem Waschen mit einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung wurde das Filtrat über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand aus Äther n-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 4,22 g 8-Cyclohexylmethoxy-3-hydroxymethyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin mit einem Schmelzpunkt von 146 °C.

50

Mass (FAB) m/z 275 (M⁺ + 1),
Elementaranalyse (C₁₆H₂₂N₂O₂)

	C	H	N
Berechnet: (%)	70,04	8,08	10,21
Gefunden: (%)	70,06	8,09	10,18

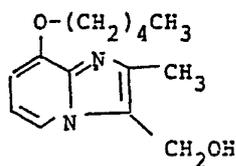
55

In den folgenden Beispielen wurde ähnlich wie in Beispiel 5 gearbeitet.

60

Beispiel 6:

5



10

15

3-Hydroxymethyl-2-methyl-8-pentyloxyimidazo[1,2-a]pyridin

Fp. 116-117 °C, Mass (FAB) m/z 249 (M⁺ + 1),

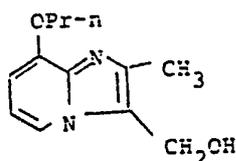
Elementaranalyse (C₁₄H₂₀N₂O₂)

	C	H	N
Berechnet: (%)	67,72	8,12	11,28
Gefunden: (%)	67,62	8,09	11,19

20

Beispiel 7:

25



30

35

3-Hydroxymethyl-2-methyl-8-propoxyimidazo[1,2-a]pyridin

Fp. 136-137°C, Mass (EI) m/z 220 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₂H₁₆N₂O₂)

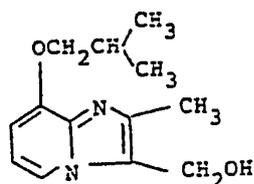
40

	C	H	N
Berechnet: (%)	65,43	7,32	12,72
Gefunden: (%)	65,26	7,28	12,68

45

Beispiel 8:

50



55

60

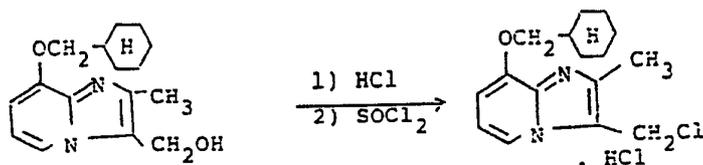
3-Hydroxymethyl-2-methyl-8-(2-methylpropoxy)-imidazo[1,2-a]pyridin

Fp. 130-132°C, Mass (EI) m/z 234 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₃H₁₈N₂O₂)

	C	H	N
Berechnet: (%)	66,64	7,74	11,96
Gefunden: (%)	66,46	7,72	11,79

Beispiel 9:

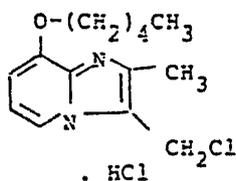


3,3 g 8-Cyclohexylmethoxy-3-hydroxy-methyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin wurden in Äthanol mit HCl behandelt, um das Hydrochlorid zu bilden.

Hierauf wurde das Hydrochlorid in 30 ml Thionylchlorid aufgelöst und die Lösung bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt.

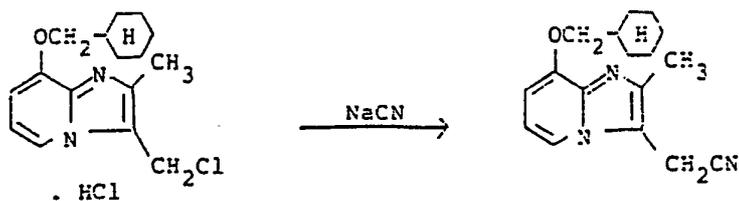
Das überschüssige Thionylchlorid wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Äthanol-Äther gewaschen. Man erhielt 3,69 g 3-Chloromethyl-8-cyclohexylmethoxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridinhydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 144-146°C.

Beispiel 10:



Nach einer Beispiel 9 ähnlichen Arbeitsweise erhielt man 3-Chloromethyl-2-methyl-8-pentyloxyimidazo[1,2-a]pyridinhydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 96-98°C.

Beispiel 11:



In 20 ml wasserfreies Dimethylsulfoxid wurden 2,19 g Natriumcyanid eingetragen. Unter Eiskühlung wurde zur Mischung eine Lösung von 3,69 g 3-Chloromethyl-8-cyclohexylmethoxy-2-methylimidazo-[1,2-a]pyridinhydrochlorid in 30 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid zugetropft. Es wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt, worauf 3 Stunden lang gerührt wurde.

5 Die Reaktionslösung wurde in 300 ml einer wässrigen 3-%igen Natriumbicarbonatlösung eingetragen. Das Gemisch wurde mit Äthylacetat (3x150 ml) extrahiert. Nach dem Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand durch Silikagel-Säulenchromatographie gereinigt, wobei eine Lösungsmittelmischung aus Äthylacetat-n-Hexan verwendet wurde. Durch Umkristallisieren aus Äther-n-Hexan
10 erhielt man 1,3 g 3-Cyanomethyl-8-cyclohexylmethoxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin mit einem Schmelzpunkt

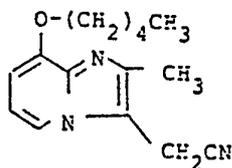
von 145-146°C. Mass (EI) m/z 283 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₇H₂₁N₃O)

	C	H	N
15 Berechnet: (%)	72,06	7,47	14,83
Gefunden: (%)	72,09	7,47	14,71

Beispiel 12:

20



25

30

Nach einer Beispiel 11 ähnlichen Arbeitsweise wurde 3-Cyanomethyl-2-methyl-8-pentyloxyimidazo-[1,2-a]pyridin hergestellt.

Fp. 124-125°C, Mass (EI) m/z. 257 (M⁺).

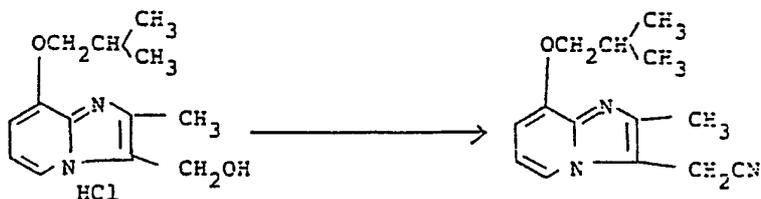
Elementaranalyse (C₁₅H₁₉N₃O)

35

Berechnet: (%)	70,01	7,44	16,33
Gefunden: (%)	69,79	7,46	16,05

Beispiel 13:

40



45

50

55

Zu 5 ml Thionylchlorid wurden 1,78 g 3-Hydroxymethyl-2-methyl-8-(2-methylpropoxy)-imidazo-[1,2-a]pyridinhydrochlorid zugegeben. Die Mischung wurde 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Zum Rückstand wurde zur Kristallisation Äther zugegeben. In 30 ml Dimethylsulfoxid wurden 1,20 g Natriumcyanid aufgelöst und zu der Lösung wurde eine Lösung der zuvor erhaltenen rohen Kristalle in Dimethylsulfoxid unter Eiskühlung unter Argongasatmosphäre zugetropft. Die Mischung wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das
60

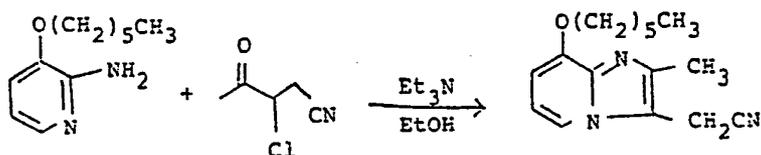
Reaktionsgemisch wurde in 300 ml einer wässrigen 3-%igen Natriumhydrogencarbonatlösung eingetragen und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie gereinigt, wobei Äthylacetat als Entwicklungslösungsmittel verwendet wurde. Durch Umkristallisieren aus Hexan-Äthylacetat erhielt man 0,50 g 3-Cyanomethyl-2-methyl-8-(2-methylpropoxy)imidazo[1,2-a]pyridin.

Fp. 113-114°C, Mass (EI) m/z 243 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₄H₁₇N₃O)

	C	H	N
Berechnet: (%)	69,11	7,04	17,27
Gefunden: (%)	69,00	7,08	17,07

Beispiel 14:



Unter strömendem Stickstoff wurden 1,32 g 3-Chloro-4-oxopentannitril und 1,55 g 2-Amino-3-hexyloxy-pyridin und dann 0,81 g Triäthylamin in 40 ml Äthanol eingetragen. Nachdem über Nacht unter Rückflußkühlung gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde mit einer wässrigen Natriumcarbonatlösung versetzt und die Lösung mit Methylenechlorid extrahiert. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt und aus Äther umkristallisiert. Man erhielt 1,30 g 3-Cyanomethyl-8-n-hexyloxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin.

Fp. 119-120°C, Mass (EI) m/z (M⁺).

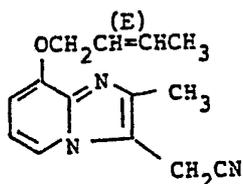
Elementaranalyse (C₁₆H₂₁N₃O)

	C	H	N
Berechnet: (%)	70,82	7,80	15,48
Gefunden: (%)	70,59	7,75	15,38

Die nachstehenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise hergestellt.

Beispiel 15:

8-((E)-2-Butenyloxy)-3-cyanomethyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin:



Nr. 390 438

Fp. 93-95°C/Äthylacetat-Äther, Mass (EI) m/z 241 (M⁺).

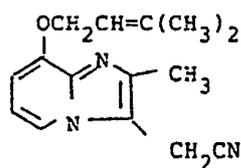
Elementaranalyse (C₁₄H₁₅N₃O)

	C	H	N
Berechnet: (%)	69,69	6,27	17,41
Gefunden: (%)	69,54	6,30	17,36

Beispiel 16:

3-Cyanomethyl-2-methyl-8-[(3-methyl-2-butenyl)-oxy]imidazo[1,2-a]pyridin:

10



15

20

Fp. 118-119°C/Äther, Mass (EI) m/z 255 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₅H₁₇N₃O)

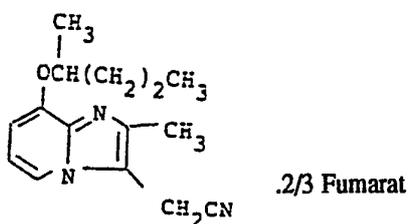
	C	H	N
Berechnet: (%)	70,56	6,71	16,46
Gefunden: (%)	70,45	6,77	16,41

25

Beispiel 17:

3-Cyanomethyl-2-methyl-8-(1-methylbutoxy)imidazo[1,2-a]pyridin 2/3-Fumarat:

30



35

40

Fp. 135-140°C/Äthanoläther, Mass (EI) m/z 257 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₅H₁₉N₃O.2/3 (C₄H₄O₄))

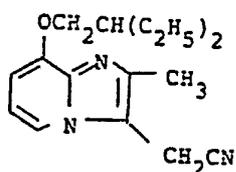
	C	H	N
Berechnet: (%)	63,40	6,52	12,55
Gefunden: (%)	63,46	6,58	12,73

45

Beispiel 18:

3-Cyanomethyl-8-[(2-äthylbutoxy)]imidazo[1,2-a]pyridin:

50



55

60

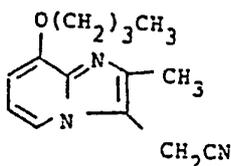
Fp. 123-124°C/Äther, Mass (EI) m/z 271 (M⁺).
 Elementaranalyse (C₁₆H₂₁N₃O)

	C	H	N
Berechnet: (%)	70,82	7,80	15,48
Gefunden: (%)	70,64	7,78	15,42

Beispiel 19:

8-Butoxy-3-cyanomethyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin:

10



15

Fp. 105-107°C/Äther, Mass (EI) m/z 243 (M⁺).
 Elementaranalyse (C₁₄H₁₇N₃O)

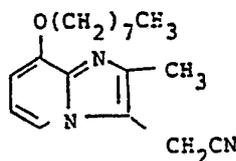
	C	H	N
Berechnet: (%)	69,11	7,04	17,27
Gefunden: (%)	69,13	7,13	17,23

25

Beispiel 20:

3-Cyanomethyl-2-methyl-8-octyloxyimidazo[1,2-a]pyridin:

30



35

Fp. 90,5-91,5°C/Ätherhexan, Mass (EI) m/z 299 (M⁺).
 Elementaranalyse (C₁₈H₂₅N₃O)

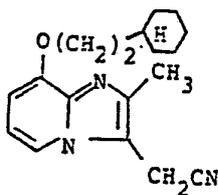
	C	H	N
Berechnet: (%)	72,21	8,42	14,03
Gefunden: (%)	72,18	8,40	14,01

45

Beispiel 21:

3-Cyanomethyl-8-(2-cyclohexyläthoxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin:

50



55

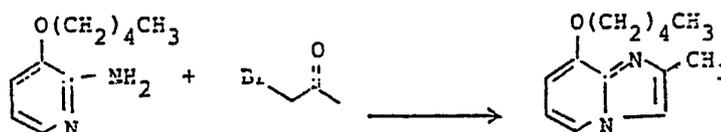
60

Fp. 142-144°C, Mass (EI) m/z 297 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₈H₂₃N₃O)

	C	H	N
Berechnet: (%)	72,70	7,80	14,13
Gefunden: (%)	72,65	7,75	14,06

Beispiel 22:

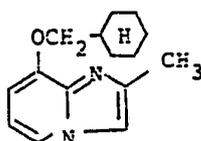


In 30 ml Äthanol wurden 3,60 g 2-Amino-3-pentyloxy-pyridin und 2 ml Bromoacetone eingetragen. Nachdem 2 Stunden lang unter Rückflußkühlung gekocht wurde, wurde zur Mischung unter Wasserkühlung 1 ml Bromoacetone zugegeben, worauf über Nacht unter Rühren und Rückflußkühlung gekocht wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde mit einer wässrigen Natriumcarbonatlösung versetzt, worauf mit Chloroform extrahiert wurde. Nachdem über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet wurde, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt und dann aus Hexan umkristallisiert. Man erhielt 2,04 g 2-Methyl-8-pentyloxyimidazo[1,2-a]pyridin.

Fp. 68-69°C, Mass (EI) m/z 218 (M⁺).

Beispiel 23:

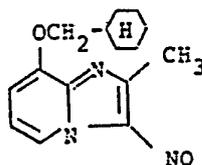
8-(Cyclohexylmethoxy)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin wurde ähnlich wie in Beispiel 22 synthetisiert.



ölige Substanz, Mass (EI) m/z 244 (M⁺), ¹HNMR (CDCl₃, Sigma) 0,8-2,1 (m, 11H), 2,48 (s, 3H), 3,89 (d, 2H), 6,36 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H)

Beispiel 24:

8-(Cyclohexylmethoxy)-2-methyl-3-nitrosoimidazo[1,2-a]pyridin:

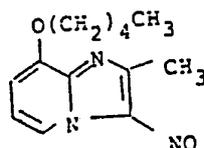


Zu 28 ml Dioxan wurden 2,8 g 8-(Cyclohexylmethoxy)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin zugegeben. Nachdem noch 20,75 g Isoamylnitrit während eines Zeitraumes von 5 min bei 50°C zugegeben worden waren, wurde die Mischung 25 min lang unter Rückflußkühlung und Rühren gekocht. Nach dem Einengen wurde das Konzentrat durch Säulenchromatographie gereinigt und aus Hexan kristallisiert. Man erhielt 1,27 g des gewünschten Produktes.

Fp. 88-89°C, Mass (EI) m/z 273 (M⁺).

Beispiel 25:

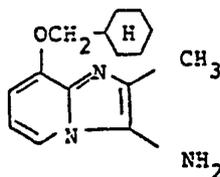
2-Methyl-3-nitroso-8-pentyloxyimidazo[1,2-a]pyridin:



Diese Verbindung wurde in einer Beispiel 24 ähnlichen Art und Weise synthetisiert. Fp. 67-68°C/Hexan, Mass (EI) m/z 247 (M⁺).

Beispiel 26:

3-Amino-8-(cyclohexylmethoxy)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridinfumarat:



Fumarat

In einer Mischung aus 14,5 ml Essigsäure und 11,5 ml Wasser wurden 1,27 g 8-(Cyclohexylmethoxy)-2-methyl-3-nitrosoimidazo[1,2-a]pyridin aufgelöst. Nachdem zu der Lösung während etwa 30 min Zinkpulver zugegeben wurden, wurde noch 30 min lang gerührt. Unlösliche Anteile wurden durch Celit abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Zu dem Rückstand wurde eine wässrige Lösung von Natriumcarbonat zugegeben, worauf mit Methylenchlorid extrahiert wurde. Nach dem Trocknen wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in wenig Äthanol aufgelöst und eine Lösung von 0,45 g Fumarsäure in Äthanol zur Lösung zugegeben. Das gebildete Salz wurde abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 0,85 g des gewünschten Produktes.

Fp. 188-190°C.

Elementaranalyse (C₁₅H₂₁N₃O.C₄H₄O₄)

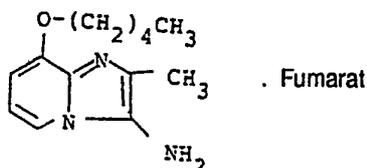
	C	H	N
Berechnet: (%)	60,79	6,71	11,19
Gefunden: (%)	60,53	6,69	11,00

Nr. 390 438

Beispiel 27:

3-Amino-2-methyl-8-pentyloxyimidazo[1,2-a]pyridinfumarat:

5



10

Diese Verbindung wurde in einer Beispiel 26 ähnlichen Art und Weise synthetisiert.

15

Fp. 183-185°C/Methanol-Äthanol, Mass (EI) m/z 233 (M^+)

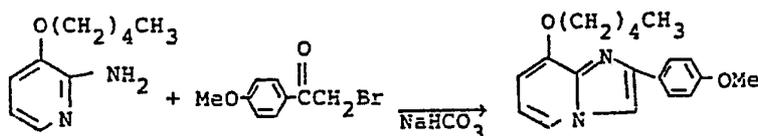
Elementaranalyse ($C_{13}H_{19}N_3O_4$)

	C	H	N
Berechnet: (%)	58,44	6,64	12,03
Gefunden: (%)	58,35	6,61	11,97

20

Beispiel 28:

25



30

In 30 ml Äthanol wurden 1,8 g 2-Amino-3-pentyloxypyridin, 2,29 g 4-Methoxyphenylacetyl bromid und 0,84 g Natriumbicarbonat aufgelöst. Die Mischung wurde 2 Stunden lang unter Rückflußkühlung erhitzt.

35

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach dem Waschen der erhaltenen Kristalle mit Wasser wurde aus Äthylacetat umkristallisiert. Man erhielt 0,8 g 2-(p-Methoxyphenyl)-8-pentyloxyimidazo[1,2-a]pyridin mit einem Schmelzpunkt von 118-119°C.

Mass (EI) m/z 310 (M^+).

40

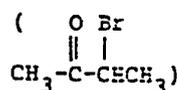
Elementaranalyse ($C_{19}H_{22}N_2O_2$)

	C	H	N
Berechnet: (%)	73,52	7,14	9,03
Gefunden: (%)	73,65	7,11	9,11

45

Beispiel 29:

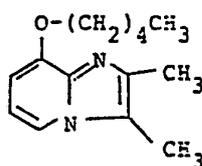
Unter Verwendung von 2-Bromo-3-butanon



50

anstelle von 4-Methoxyphenylacetyl bromid wurde 2,3-Dimethyl-8-pentyloxyimidazo[1,2-a]pyridin

55



60

in einer Beispiel 28 ähnlichen Arbeitsweise erhalten.

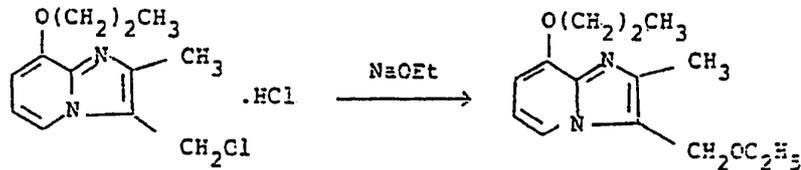
Fp. 53-55°C, Mass (EI) m/z 232 (M⁺), 175, 162.

Beispiel 30:

5

10

15



.1/2 Fumarat

20

25

In einer Lösung von 250 mg Natriummetall in 30 ml Äthanol wurden 1,0 g 8-Propoxy-3-chloromethyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridinhydrochlorid aufgelöst. Die Mischung wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie gereinigt, wobei als Entwicklungslösung eine Mischung aus Äthylacetat und n-Hexan verwendet wurde. Durch Behandlung der erhaltenen Verbindung mit Fumarsäure erhielt man 0,2 g 8-Propoxy-3-äthoxymethyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin 1/2 fumarat mit einem Schmelzpunkt von 160-161°C.

Mass (EI) m/z 248 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₄H₂₀N₂O₂.1/2 C₄H₄O₄)

30

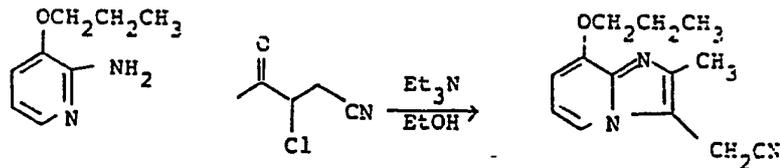
	C	H	N
Berechnet: (%)	62,73	7,24	9,14
Gefunden: (%)	62,60	7,08	9,53

Beispiel 31:

35

40

45



50

1,50 g (9,8 mMol) 2-Amino-3-n-propyloxypyridin und 2,0 g (15,2 mMol) 3-Chlor-4-oxopentannitril wurden in 40 ml Äthanol 16 Stunden lang mit 1,0 g (9,8 mMol) Triäthylamin unter Rückflußkühlung erhitzt. Dann wurde das Äthanol abdestilliert und der Rückstand durch Silikagel-Säulenchromatographie (CHCl₃) aufgetrennt und aus Hexan-Äthylacetat umkristallisiert. Man erhielt 0,30 g (13,3 %) 3-Cyanomethyl-2-methyl-8-n-propyloxyimidazo[1,2-a]pyridin.

55

Fp. 106-107°C, Mass (EI) m/z 229 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₃H₁₅N₃O)

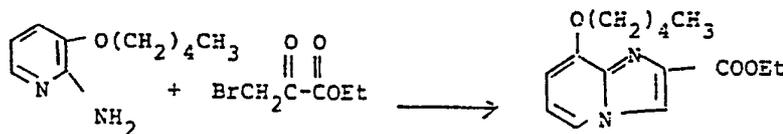
60

	C	H	N
Berechnet: (%)	68,10	6,59	18,33
Gefunden: (%)	67,92	6,59	18,21

Beispiel 32:

5

10



15

20

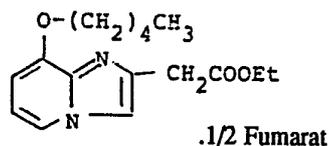
10 g (55,48 mMol) 2-Amino-3-n-pentyloxypyridin, 12,98 g (66,56 mMol) Äthylbromopyruvat und 7,0 g (83,33 mMol) Natriumbicarbonat wurden 2 Stunden lang bei Raumtemperatur in 200 ml Äthanol gerührt und dann noch 2 Stunden lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert worden war, wurde der Rückstand in Äther aufgelöst und die Lösung mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde die Ätherphase unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Man erhielt 8 g (Ausbeute 52,2 %) 8-n-Pentyloxy-2-äthoxycarbonylimidazo[1,2-a]pyridin in Form von Kristallen mit einer Schmelzung von 120-121°C.

Mass (EI) m/z 276 (M^+), 231, 219, 206.

25

Beispiel 33:

30



35

40 Unter Anwendung der Arbeitsweise von Beispiel 32 wurde Äthyl(8-n-pentyloxyimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)acetat 1/2 Fumarat erhalten.

Fp. 78°C.

Elementaranalyse ($C_{16}H_{22}N_2O_3 \cdot 1/2 C_4H_4O_4$)

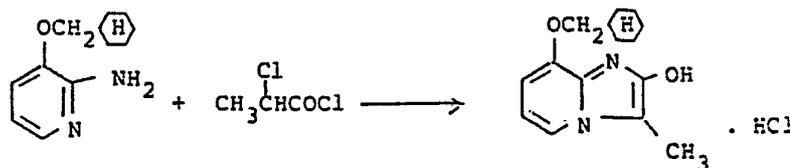
45

	C	H	N
Berechnet: (%)	62,05	6,94	8,04
Gefunden: (%)	61,97	6,88	8,03

Beispiel 34:

50

55



60

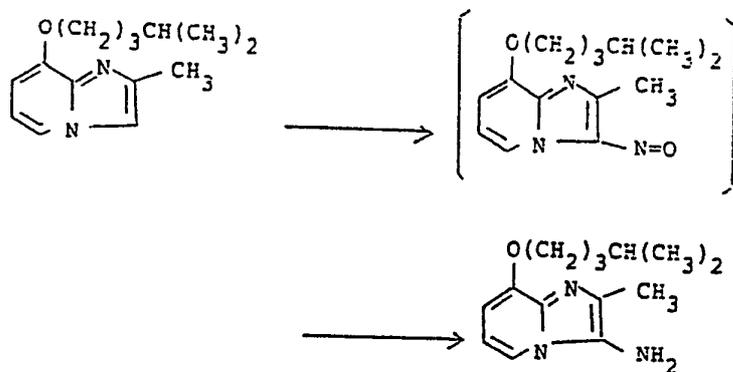
In 5 ml trockenem Äther wurden 0,72 g 2-Amino-3-cyclohexylmethoxy-pyridin aufgelöst. Nach Zugabe von 0,28 g Pyridin zur Lösung wurde bei -10°C zu dem Gemisch eine Lösung von 0,34 ml 2-Chloropropanoylchlorid in 2 ml Äther zugegeben. Nachdem eine Stunde lang bei -10°C gerührt wurde, wurde das Reaktionsgemisch mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Äther-Hexan umkristallisiert. Das so erhaltene 2-Chloro-(N-cyclohexylmethoxy-2-pyridyl)propanamidhydrochlorid wurde unter Erhitzen auf 120°C 2 Stunden lang umgesetzt. Der Rückstand wurde aus Äthanol-Äther umkristallisiert. Man erhielt 0,35 g 8-Cyclohexyl-methoxy-2-hydroxy-3-methylimidazo[1,2-a]pyridinhydrochlorid.

Fp. 167-169°C, Mass (EI) m/z 260 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₅H₂₀N₂O₂·HCl.1/4 H₂O)

	C	H	N	Cl
Berechnet: (%)	59,79	7,19	9,30	11,75
Gefunden: (%)	59,75	7,12	9,22	11,65

Beispiel 35:



. Fumarat

In 150 ml Dioxan wurden 8,0 g (34,4 mMol) 8-iso-Hexyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin und 68,5 ml (0,51 Mol) Isoamylnitrit eingetragen. Nachdem 30 min lang unter Rückflußkühlung erhitzt worden war, wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 200 ml Essigsäure und 100 ml Wasser versetzt. Zu dieser Mischung wurden bei Raumtemperatur 9,0 g (0,137 Mol) Zink zugegeben. Nachdem 4 Stunden lang gerührt worden war, wurde die Mischung filtriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform und Wasser versetzt. Die Mischung wurde mit einer wässrigen Natriumhydroxidlösung alkalisch gemacht und filtriert. Das Filtrat wurde mit Chloroform extrahiert und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand durch Silikagel-Säulenchromatographie (Äthylacetat) gereinigt und schließlich mit 0,75 g (6,5 mMol) Fumarsäure versetzt, um das Fumarat zu bilden. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 1,20 g (9,6 %) 3-Amino-8-iso-hexyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridinfumarat.

Fp. 194-196°C, Mass (EI) m/z 247 (M⁺).

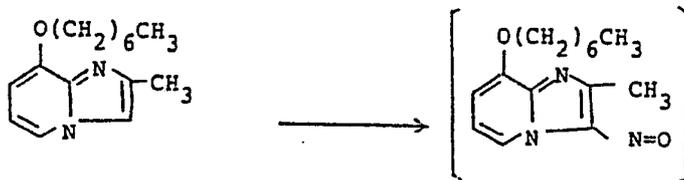
Elementaranalyse (C₁₄H₂₁N₃O·C₄H₄O₄)

	C	H	N
Berechnet: (%)	59,49	6,93	11,56
Gefunden: (%)	59,51	6,91	11,58

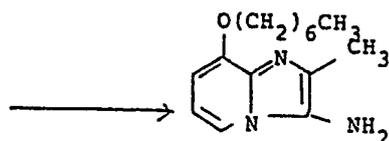
Beispiel 36:

5

10



15



20

. Fumarat

25

In 60 ml Dioxan wurden 1,90 g (7,71 mMol) 8-n-Heptyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin aufgelöst und die Lösung mit 20,7 ml (0,154 Mol) Isoamylnitrit versetzt. Nachdem 30 min lang unter Rückflußkühlung erhitzt worden war, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 30 ml Essigsäure und 10 ml Wasser versetzt. Die Mischung wurde noch mit 2,1 g (32,1 mMol) Zink versetzt. Nachdem 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 50 ml Methylenchlorid und 20 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht. Nach Filtration durch Celit, Waschen mit Methanol und Einengung wurde das Konzentrat mit Methylenchlorid extrahiert und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel abdestilliert wurde, wurde der Rückstand durch Silikagel-Säulenchromatographie gereinigt. Die gereinigte Verbindung wurde in herkömmlicher Weise in das Fumarat übergeführt und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 0,40 g (20 %) 3-Amino-8-n-heptyloxy-2-methyl-imidazo-[1,2-a]-pyridinfumarat.

30

35

Fp. 171-173°C, Mass (EI) m/z 261 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₅H₂₃N₃O.C₄H₄O₄)

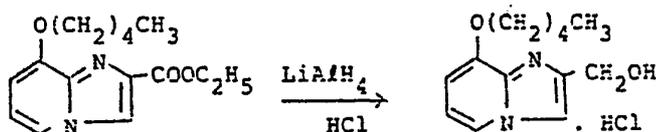
40

	C	H	N
Berechnet: (%)	60,46	7,21	11,13
Gefunden: (%)	60,49	7,26	11,12

Beispiel 37:

45

50



55

60

In einem Argongasstrom wurden 1,5 g (39,5 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran suspendiert und zur Suspension eine Lösung von 16 g (57,9 mMol) 8-n-Pentyloxy-2-äthoxycarbonylimidazo-[1,2-a]pyridin in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 30 min langem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung 20 min lang auf 65°C erhitzt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden vorsichtig etwa 15 ml Wasser zugetropft. Unlösliche Anteile wurden abfiltriert. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert worden war, wurde der Rückstand mit äthanolischer Salzsäure behandelt und aus Aceton umkristallisiert. Man erhielt 13,9 g (Ausbeute 88,7 %) 8-n-Pentyloxy-2-hydroxymethylimidazo[1,2-a]pyridinhydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 102-103°C.

Elementaranalyse (C₁₃H₁₈N₂O₂HCl)

	C	H	N	Cl
Berechnet: (%)	57,67	7,07	10,35	13,09
Gefunden: (%)	57,67	7,06	10,36	13,33

Beispiel 38:



a) Zu 2,5 l Methylenchlorid wurden 248 g 3-Carbamoyl-2-methyl-8-[(3-methyl-2-butenyl)oxy]imidazo-[1,2-a]pyridin und 204 ml Pyridin zugegeben. Dann wurden zur Mischung bei 0°C 297 ml Trifluoressigsäureanhydrid zugetropft. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch in 5 l kalte, gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und anschließend fraktioniert. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde die organische Phase unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert. Man erhielt 198 g 3-Cyanomethyl-2-methyl-8-[(3-methyl-2-butenyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin.

Das so erhaltene Produkt besaß die gleichen Eigenschaften wie die nach Beispiel 16 hergestellte Verbindung.

Die Ausgangsverbindung die in diesem Beispiel verwendet wurde, wurde wie folgt hergestellt:

b) -1 (Auf Chem. Abs., vol. 102, 148704c wird Bezug genommen).

In 5,5 l trockenem Äther wurden 715 g Methyllaevulinat aufgelöst. Zur Lösung wurde eine katalytische Menge Essigsäure-Hydrogenbromid zugegeben. Die Mischung wurde auf 5°C oder darunter abgekühlt. Zu der Mischung wurden bei einer Innentemperatur zwischen 2 und 5°C 283 ml Brom zugetropft. Dieses Zutropfen wurde ausgeführt, indem darauf geachtet wurde, daß die durch die Zugabe von Brom ausgelöste Rotfärbung verschwand. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch in 6 l Eiswasser gegossen, worauf fraktioniert wurde. Nach dem Waschen mit einer gesättigten, wässrigen Natriumbicarbonatlösung wurde die organische Phase über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand destilliert (Siedepunkt 92-96°C bei etwa 10 mm Hg). Man erhielt 642 g Methyl-3-bromolaevulinat (gaschromatographisch bestimmte Reinheit etwa 85 %).

b) -2 In 4,3 l Isopropylalkohol wurden 430 g 2-Amino-3-[(3-methyl-2-butenyl)oxy]pyridin und 488 g Triäthylamin eingetragen. Hierauf wurden zur Mischung 870 g Methyl-3-bromolaevulinat (gaschromatographische Reinheit 85-90 %) zugegeben, worauf 2,5 Stunden lang unter Rückflußkühlung gerührt wurde. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit 5 l Wasser versetzt, worauf mit 6 l Äthylacetat extrahiert wurde. Nach dem Waschen mit 5 l Wasser und dann mit 5 l einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde die organische Phase über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Man erhielt 3-Methoxycarbonylmethyl-2-methyl-8-[(3-methyl-2-butenyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin.

b) -3 Die so erhaltene Verbindung wurde in 2,5 l Methanol aufgelöst. Hierauf wurde 10 Stunden lang Ammoniakgas durch die Lösung geleitet. Unter Eiskühlung wurden zur Lösung 2 l Äther zugegeben. Die dabei

gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und man erhielt 248 g 3-Carbamoylmethyl-2-methyl-8-[(3-methyl-2-butenyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin.

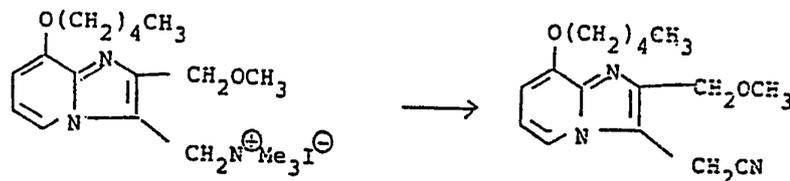
Beispiel 39:

5

10

15

20



25

Eine Mischung aus 4,0 g (8,94 mMol) (8-n-Pentyloxy-2-methoxymethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)methyltrimethylammoniumjodid und 0,47 g (9,59 mMol) Natriumcyanid wurde bei 99°C eine Stunde lang in 25 ml Dimethylformamid gerührt. Die Reaktionslösung wurde vorsichtig in 150 ml Eiswasser gegossen, worauf mit Methylchlorid extrahiert wurde. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde der Extrakt unter vermindertem Druck eingedunstet. Durch Reinigung mittels Silikagel-Säulenchromatographie, wobei Chloroform-Äthylacetat als Entwicklungslösungsmittel verwendet wurde, erhält man 0,7 g (Ausbeute 27,3 %) 8-n-Pentyloxy-2-methoxymethyl-3-cyanomethylimidazo[1,2-a]pyridin mit einem Schmelzpunkt von 101-102°C.

30

Elementaranalyse (C₁₆H₂₁N₃O₂)

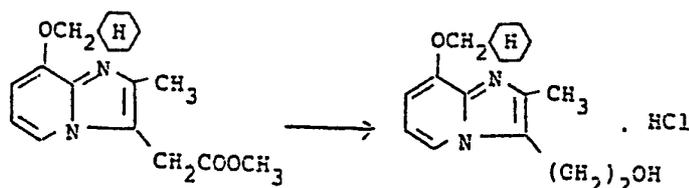
	C	H	N
Berechnet: (%)	66,88	7,37	14,62
Gefunden: (%)	66,65	7,30	14,50

35

Beispiel 40:

40

45



50

55

Eine Lösung von 0,95 g 8-Cyclohexylmethoxy-2-methyl-3-methoxycarbonylmethylimidazo[1,2-a]pyridin in 5 ml Tetrahydrofuran das ähnlich wie in Beispiel 38 b) -2 erhalten wurde, wurden 0,17 g Lithiumaluminiumhydrid in 5 ml Tetrahydrofuran eingetragen. Die Mischung wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Unter Kühlung wurden in das Reaktionsgemisch 2 ml Äthylacetat und dann eine gesättigte, wässrige Natriumsulfatlösung zugegeben. Dann wurde Äther zugegeben und zweimal dekantiert. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert worden war, wurde zur Bildung des Hydrochlorides äthanolische Salzsäure zugegeben. Nach Umkristallisieren aus Acetonitril-Tetrahydrofuran erhielt man 0,58 g 8-Cyclohexylmethoxy-3-(2-hydroxyäthyl)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridinhydrochlorid.

60

Fp. 147-149°C, Mass (EI) m/z 288 (M⁺).
 Elementaranalyse (C₁₇H₂₄N₂O₂ HCl 0.1H₂O)

	C	H	N	Cl
Berechnet: (%)	62,51	7,78	8,58	10,85
Gefunden: (%)	62,45	7,80	8,36	10,71

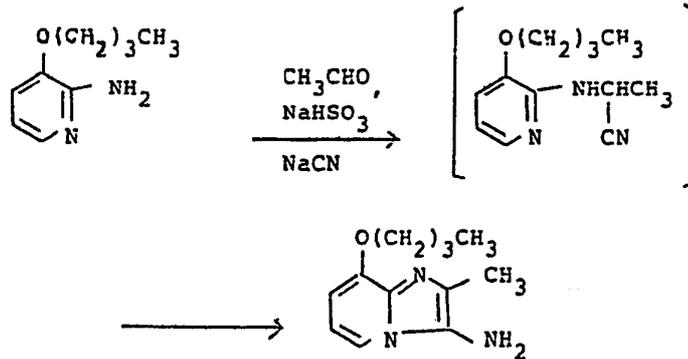
Beispiel 41:

10

15

20

25



30

35

5 ml Wasser wurden mit 2,7 g (18,2 mMol) des Salzes aus Acetaldehyd und NaHSO₃ zugegeben und zu der so erhaltenen Mischung 1,0 g (6,0 mMol) 2-Amino-3-n-butyloxy-pyridin zugegeben. Nachdem eine Stunde lang unter Rückflußkühlung erhitzt worden war, wurde das Reaktionsgemisch mit Eis gekühlt und eine Lösung von 0,95 g (19,3 mMol) NaCN in 1,6 ml Wasser zugetropft. Nachdem 2 Stunden lang unter Rückflußkühlung erhitzt worden war, wurden zum Reaktionsgemisch 4 ml Methanol zugegeben. Nachdem 6 Stunden lang unter Rückflußkühlung erhitzt worden war, wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Waschen des Extraktes mit Wasser und Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie (Äthylacetat) gereinigt und aus Äthylacetat umkristallisiert. Man erhielt 0,25 g (19,2 %) 3-Amino-8-n-butyloxy-2-methylimidazo-[1,2-a]pyridin.

Fp. 106-107°C, Mass (EI) m/z 219 (M⁺).
 Elementaranalyse (C₁₂H₁₇N₃O)

40

	C	H	N
Berechnet: (%)	65,73	7,81	19,16
Gefunden: (%)	65,54	7,78	19,06

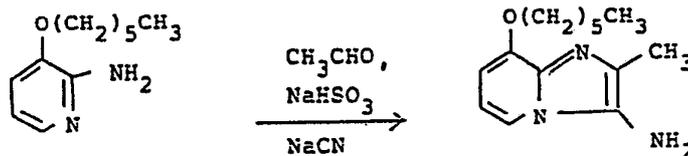
Beispiel 42:

45

50

55

60



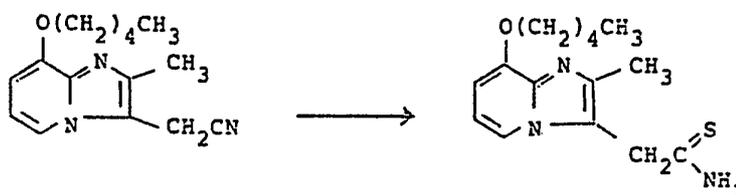
In 1 ml Wasser wurden 0,43 g Natriumhydrogensulfit aufgelöst und die Lösung mit 0,23 ml Acetaldehyd versetzt. Die Mischung wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden bei 95°C zu dem Gemisch 0,8 g 2-Amino-3-hexyloxy-pyridin zugegeben. Nachdem eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde eine wässrige Lösung von 0,40 g Natriumcyanid in 0,7 ml Wasser zugegeben, worauf 2 Stunden lang gerührt wurde. Nach dem Abkühlen wurde mit Chloroform extrahiert. Nach dem Waschen des Extraktes mit Wasser wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt und dann mit Hexan gewaschen. Man erhielt 50 mg 3-Amino-8-n-hexyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin.

Fp. 45-65°C, Mass (EI) m/z 247 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₄H₂₁N₃O)

	C	H	N
Berechnet: (%)	67,98	8,56	16,99
Gefunden: (%)	67,62	8,47	16,88

Beispiel 43:

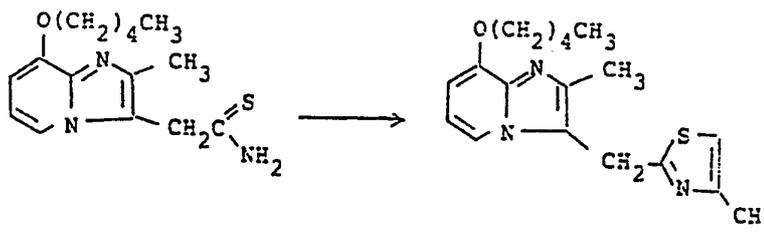


In 50 g Pyridin und 7,85 g Triäthylamin wurden 20 g (77,72 mMol) 8-n-Pentyloxy-2-methyl-3-cyanomethylimidazo[1,2-a]pyridin aufgelöst. Unter Kühlung mit Wasser wurden 4 Stunden lang Schwefelwasserstoff in die Lösung eingeleitet. Dann wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig in 300 ml Eiswasser gegossen, worauf gerührt wurde. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert. Durch Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man 15,11 g (Ausbeute 66,7 %) (8-n-Pentyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)thioacetamid mit einem Schmelzpunkt von 157-159°C.

Elementaranalyse (C₁₅H₂₁N₃OS O.1H₂O)

	C	H	N	S
Berechnet: (%)	61,44	7,29	14,33	10,94
Gefunden: (%)	61,45	7,28	14,28	10,77

Beispiel 44:



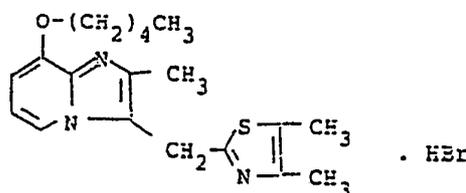
Nachdem 1,0 g (3,43 mMol) (8-n-Pentyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)thioacetamid und 0,35 g (3,78 mMol) Chloraceton in 15 ml Äthanol eine Stunde lang unter Rückflußkühlung erhitzt worden waren, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgelöst und die Lösung mit Kaliumcarbonat versetzt, um sie alkalisch zu machen. Dann wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie gereinigt, wobei ein Lösungsmittelgemisch aus Chloroform-Äthylacetat als Entwicklungslösungsmittel verwendet wurde und in Aceton in das Fumarat umgewandelt wurde. Man erhielt 1,11 g (Ausbeute 73 %) 8-n-Pentyloxy-2-methyl-3-(4-methyl-2-thiazolyl)methylimidazo[1,2-a]pyridinfumarat mit einem Schmelzpunkt von 117-118°C.

Elementaranalyse (C₁₈H₂₃N₃OS.C₄H₄O₄)

	C	H	N	S
Berechnet: (%)	59,30	6,10	9,43	7,19
Gefunden: (%)	59,15	6,09	9,34	7,16

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt.

Beispiel 45:

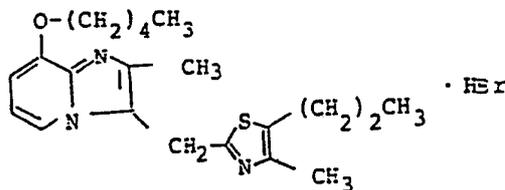


8-n-Pentyloxy-2-methyl-3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-methylimidazo[1,2-a]pyridinhydrobromid
Fp. 166-167°C

Elementaranalyse (C₁₉H₂₅N₃OS.HBr)

	C	H	N	S	Br
Berechnet: (%)	53,77	6,17	9,90	7,56	18,83
Gefunden: (%)	53,68	6,11	9,86	7,60	18,98

Beispiel 46:



8-n-Pentyloxy-2-methyl-3-(4-methyl-5-n-propyl-2-thiazolyl)methylimidazo[1,2-a]pyridinhydrobromid
Fp. 162-164°C

Nr. 390 438

Elementaranalyse ($C_{21}H_{29}N_3OS \cdot HBr \cdot O.2H_2O$)

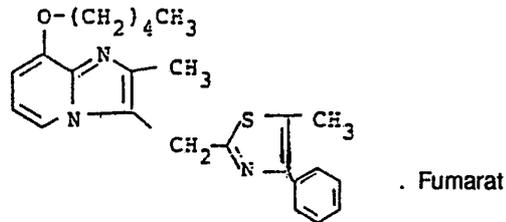
	C	H	N	S	Br
Berechnet: (%)	55,30	6,71	9,21	7,03	17,52
Gefunden: (%)	55,34	6,55	9,25	7,30	17,76

5

Beispiel 47:

10

15



20

8-n-Pentyloxy-2-methyl-3-(5-methyl-4-phenyl-2-thiazolyl)methylimidazo[1,2-a]pyridinfumarat

Fp. 126-127°C

Elementaranalyse ($C_{24}H_{27}N_3OS \cdot C_4H_4O_4 \cdot O.25H_2O$)

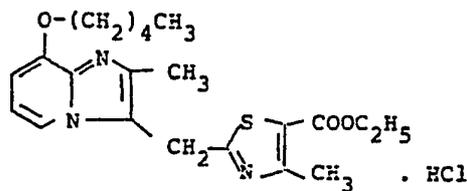
	C	H	N	S
Berechnet: (%)	63,92	6,03	7,98	6,09
Gefunden: (%)	63,75	5,90	7,77	6,05

30

Beispiel 48:

35

40



45

8-n-Pentyloxy-2-methyl-3-(5-äthoxycarbonyl-4-methyl-2-thiazolyl)methylimidazo[1,2-a]pyridinhydrochlorid

Fp. 160-163°C

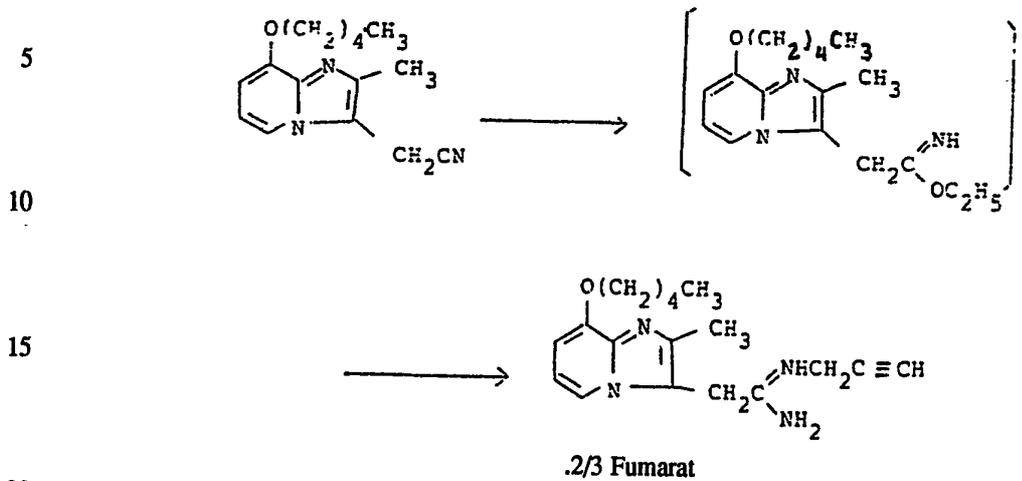
Elementaranalyse ($C_{21}H_{27}N_3O_3S \cdot HCl \cdot O.4H_2O$)

	C	H	N	S	Cl
Berechnet: (%)	56,66	6,52	9,44	7,20	7,96
Gefunden: (%)	56,70	6,46	9,39	7,18	8,22

55

60

Beispiel 49:



25 a) In einem Gemisch aus 5 ml trockenem Äthanol und 150 ml trockenem Chloroform wurden 10,0 g (38,86 mMol) 8-n-Pentyloxy-2-methyl-3-cyanomethylimidazo[1,2-a]pyridin aufgelöst. Die Lösung wurde auf eine Temperatur zwischen 0 und 10°C abgekühlt. Nachdem in die Lösung zwei Stunden lang Chlorwasserstoffgas eingeleitet worden war, wurde das Reaktionsgemisch 2 Tage lang bei etwa 4°C stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann vorsichtig auf Eiswasser gegossen, in dem ein Überschuss an Kaliumcarbonat aufgelöst worden war, um die organische Phase zu fraktionieren. Die wässrige Phase wurde noch mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte wurden dann miteinander vereinigt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhielt 10,1 g (Ausbeute 93 %) öliges Äthyl-(8-n-pentyloxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetimidat.

30 Das Imidat wurde ohne Reinigung weiterverwendet.
 b) Nachdem 1,5 g (4,94 mMol) Äthyl-(8-n-pentyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetimidat und 0,3 g (5,44 mMol) Propargylamin 18 Stunden lang bei Raumtemperatur in 30 ml Äthanol gerührt worden waren, wurde die Mischung noch eine weitere Stunde bei 65°C reagieren gelassen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie gereinigt, wobei ein Lösungsmittelgemisch aus Chloroform und Methylalkohol als Entwicklungslösungsmittel verwendet wurde, gereinigt, und in Aceton in das Fumarat übergeführt. Man erhielt so 1,1 g N-Propargyl(8-n-pentyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetamidin 3/2 Fumarat.

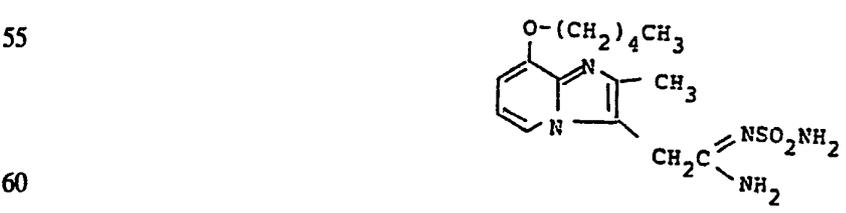
35 Elementaranalyse (C₁₈H₂₄N₄O₃.3/2 C₄H₄O₄.1/4 H₂O)

	C	H	N
40 Berechnet: (%)	58,70	6,26	11,41
Gefunden: (%)	58,69	6,37	11,32

45 Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise erhalten, wobei das Amidin aus Beispiel 49 a) verwendet wurde.

Beispiel 50:

50 N-Sulfamoyl-(8-n-pentyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetamidin mit einem Schmelzpunkt von 194-196°C wurde in einer in Beispiel 49 ähnlichen Art und Weise erhalten, wobei Sulfamid anstelle von Propargylamin verwendet wurde.



Elementaranalyse (C₁₅H₂₃N₅O₃S)

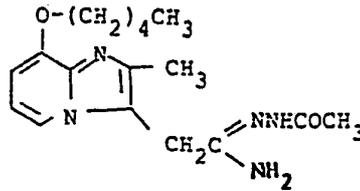
	C	H	N	S
Berechnet: (%)	50,97	6,56	19,81	9,07
Gefunden: (%)	51,07	6,61	19,23	8,90

5

Beispiel 51:

N-Acetyl(8-n-pentyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetamidorazon mit einem Schmelzpunkt von 195-196°C wurde in ähnlicher Weise erhalten, wobei Acetohydrazid statt Propargylamin verwendet wurde.

10



15

20

Elementaranalyse (C₁₇H₂₅N₅O₂)

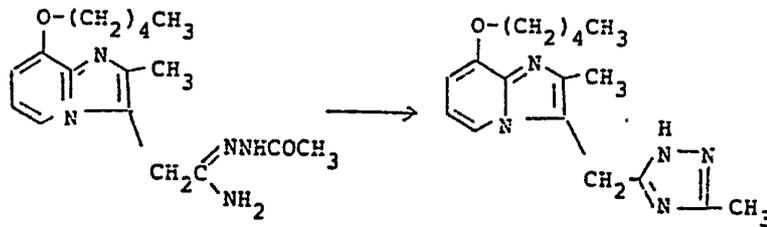
	C	H	N
Berechnet: (%)	61,61	7,60	21,13
Gefunden: (%)	61,67	7,64	21,07

25

30

Beispiel 52:

35



40

45

0,8 g (2,4 mMol) N-Acetyl-(8-n-pentyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetamidorazon wurde 3 min lang auf 200°C erhitzt. Durch Umkristallisieren aus Äthanol-Äther erhielt man 0,37 g (Ausbeute 48,9 %) 3-(8-n-Pentyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)methyl-5-methyl-1H-1,2,4-triazol mit einem Schmelzpunkt von 187-188°C.

50

Elementaranalyse (C₁₇H₂₃N₅O)

	C	H	N
Berechnet: (%)	65,15	7,40	22,35
Gefunden: (%)	65,07	7,40	22,33

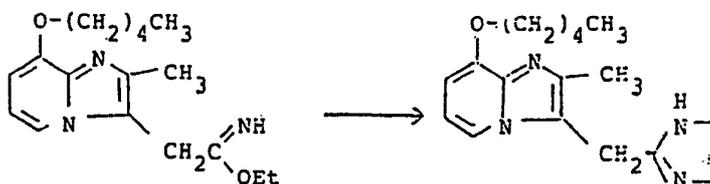
55

60

Beispiel 53:

5

10



15

20 Nachdem 1,5 g (4,94 mMol) des nach Beispiel 49 a) synthetisierten Äthyl(8-n-pentyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetimidat und 0,72 g (5,40 mMol) Aminoacetaldehyddiäthylacetal bei Raumtemperatur 18 Stunden lang in 30 ml Äthanol gerührt worden waren, wurde die Mischung noch eine Stunde lang bei 65°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 15 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Mischung wurde bei 100°C 90 min lang gerührt und unter Eiskühlung mit einer wässrigen Lösung von Kaliumcarbonat alkalisch gemacht, worauf mit Chloroform extrahiert wurde. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde die Chloroformphase unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie gereinigt, wobei ein Lösungsmittelgemisch aus Chloroform und Methylalkohol als Entwicklungslösungsmittel verwendet wurde. Man erhielt 0,7 g (Ausbeute 47,6 %) 8-n-Pentyloxy-2-methyl-3-(2-imidazolyl)methylimidazo[1,2-a]pyridin mit einem Schmelzpunkt von 148-149°C.

30

Elementaranalyse (C₁₇H₂₂N₄O).0.2H₂O)

	C	H	N
Berechnet: (%)	67,61	7,47	18,55
Gefunden: (%)	67,97	7,49	18,16

35

Beispiel 54:

40



45

50

55 Zu einer Mischung von 1,35 g 3-Amino-8-cyclohexylmethoxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin und 1,65 g Äthylorthoformiat wurde ein Tropfen konzentrierte Schwefelsäure zugegeben. Die Mischung wurde unter Rühren eine Stunde lang auf 150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Chloroform versetzt. Nach dem Waschen mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und Trocknen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in 10 ml Tetrahydrofuran aufgelöst und mit einer Lösung von 0,40 g Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt, worauf 1,5 Stunden lang unter Rückflußkühlung gerührt wurde. Nach dem Abkühlen wurde 1 ml Äthylacetat und dann zu dem Reaktionsgemisch vorsichtig eine gesättigte, wässrige Natriumsulfatlösung zugegeben. Zu der so erhaltenen

60

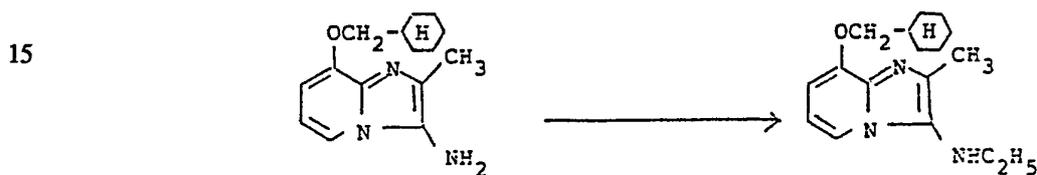
Mischung wurde Äther zugegeben und dann zweimal dekantiert. Hierauf wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie behandelt und dann aus Äther-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 0,31 g 8-Cyclohexylmethoxy-2-methyl-3-methylaminoimidazo[1,2-a]pyridin.

5 Fp. 133-135°C, Mass (EI) m/z 273 (M⁺)
 Elementaranalyse (C₁₆H₂₃N₃O)

	C	H	N
Berechnet: (%)	70,30	8,48	15,37
Gefunden: (%)	70,19	8,43	15,20

10

Beispiel 55:



25 In 10 ml trockenem Äther wurden 0,91 g 3-Amino-8-cyclohexylmethoxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin und 0,36 g Triäthylamin aufgelöst. Zu der so erhaltenen Lösung wurde eine Lösung von 0,25 ml Acetylchlorid in 5 ml Äther bei 0°C zugetropft. Nachdem eine Stunde lang gerührt worden war, wurde die Lösung mit Chloroform versetzt. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Äthylacetat-Äther umkristallisiert. Die so erhaltenen Kristalle wurden unter Argongasatmosphäre in eine Lösung von 0,14 g Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran eingetragen, worauf 1,5 Stunden lang unter Rückflußkühlung gerührt wurde. Nach dem Abkühlen wurden zum Reaktionsgemisch 1 ml Äthylacetat und dann eine gesättigte wässrige Natriumsulfatlösung nach und nach zugegeben. Zu dem Reaktionsgemisch wurde noch Äther zugegeben, worauf zweimal dekantiert wurde. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie behandelt und dann aus Äther-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 0,36 g

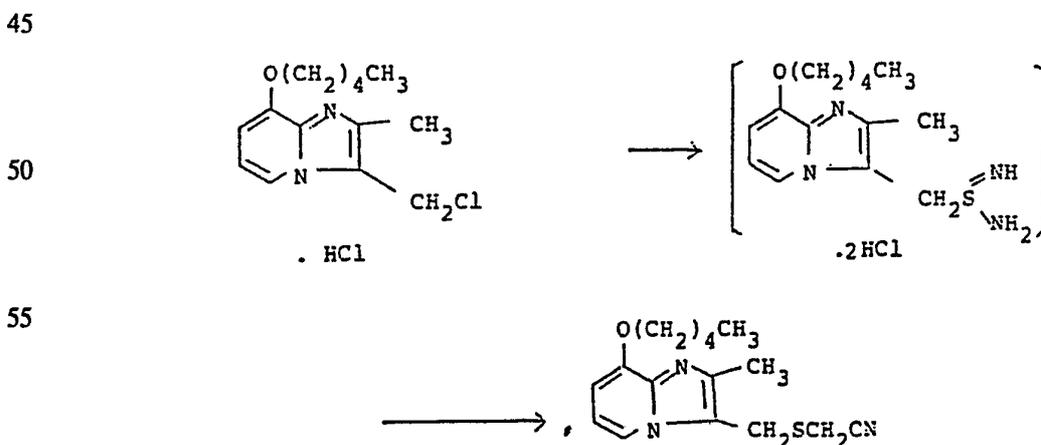
30 8-Cyclohexylmethoxy-3-äthylamino-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin.

35 Fp. 89-90°C, Masse (EI) m/z 287 (M⁺).
 Elementaranalyse (C₁₇H₂₅N₃O)

	C	H	N
Berechnet: (%)	71,05	8,77	14,62
Gefunden: (%)	71,03	8,70	14,38

40

Beispiel 56:



In 50 ml Äthanol wurden 1,0 g (3,3 mMol) 8-n-Pentyloxy-3-chloromethyl-2-methyl-imidazo-[1,2-a]pyridinhydrochlorid aufgelöst und zu der so erhaltenen Lösung 0,25 g (3,3 mMol) Thioharnstoff zugegeben. Nachdem 2 Stunden lang unter Rückflußkühlung erhitzt worden war, wurde das Äthanol abdestilliert. Der Rückstand wurde in 30 ml Äthanol und 30 ml Wasser aufgelöst und die so erhaltene Lösung mit 0,22 ml (3,42 mMol) Chloroacetonitril versetzt. Unter Eiskühlung wurde eine wässrige Lösung von 0,40 g (10 mMol) Natriumhydroxid in 5 ml Wasser unter einem Argongasstrom zugetropft. Die Mischung wurde 40 min lang gerührt und dann das Äthanol abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, worauf mit Äthylacetat extrahiert wurde. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Äthylacetat abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie (Chloroform:Äthylacetat = 4:1) gereinigt und aus Hexan-Äthylacetat umkristallisiert. Man erhielt 0,30 g (30 %) 3-[Cyanomethyl]thio]methyl-2-methyl-8-n-pentyloxyimidazo[1,2-a]pyridin.

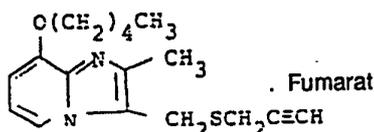
Fp. 94-95°C, Mass (EI) m/z 303 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₆H₂₁N₃OS)

	C	H	N	S
Berechnet: (%)	63,33	6,98	13,85	10,57
Gefunden: (%)	63,21	6,94	13,76	10,63

Beispiel 57:

Die folgende Verbindung wurde in ähnlicher Weise hergestellt.



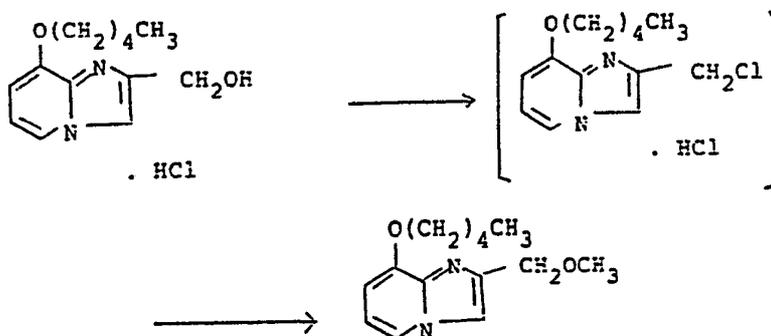
2-Methyl-8-pentyloxy-3-(2-propynylthio)methylimidazo[1,2-a]pyridinfumarat

Fp. 127-128°C, Mass (EI) m/z 302 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₇H₂₂N₂OS.C₄H₄O₄)

	C	H	N	S
Berechnet: (%)	60,27	6,26	6,69	7,66
Gefunden: (%)	60,32	6,35	6,65	7,76

Beispiel 58:

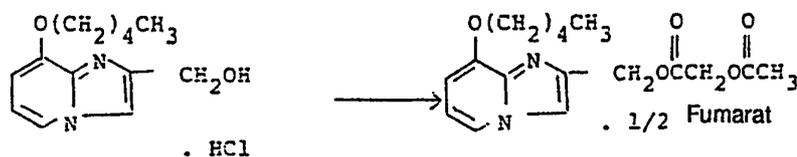


In einem Argongasstrom wurden 10,6 g (39,15 mMol) 8-n-Pentyloxy-2-hydroxymethylimidazo-[1,2-a]pyridinhydrochlorid zu 70 ml eisgekühltem Thionylchlorid zugegeben. Nach dem Anwärmen auf Raumtemperatur wurde noch 2 Stunden lang gerührt. Das Thionylchlorid wurde dann unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in 200 ml Methylalkohol aufgelöst und zu der so erhaltenen Lösung wurden 5,3 g Natriummethoxid unter Eiskühlung zugegeben, worauf 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in Äther aufgelöst und die Lösung mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde die Ätherphase unter vermindertem Druck eingengt. Die gebildeten Kristalle wurden mit einem Gemisch aus Äther und n-Hexan gewaschen und filtriert. Man erhielt 7,8 g (Ausbeute 80,4 %) 8-n-Pentyloxy-2-methoxymethylimidazo[1,2-a]pyridin mit einem Schmelzpunkt von 50°C.

Elementaranalyse (C₁₄H₂₀N₂O₂)

	C	H	N
Berechnet: (%)	67,72	8,12	11,28
Gefunden: (%)	67,67	8,05	11,21

Beispiel 59:

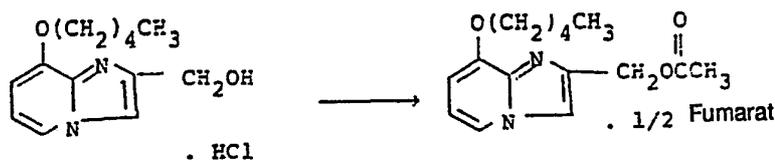


In einem Argongasstrom wurden 1,5 g (5,54 mMol) 8-n-Pentyloxy-2-hydroxymethylimidazo-[1,2-a]pyridinhydrochlorid in 30 ml Methylenechlorid suspendiert. Die Suspension wurde in einem Trockeneis-Aceton-Bad auf -20°C abgekühlt. Die Suspension wurde mit 1,3 g (12,87 mMol) Triäthylamin versetzt und noch 0,83 g (6,07 mMol) Acetoxyacetylchlorid zugetropft. Die Temperatur wurde allmählich auf Raumtemperatur ansteigen gelassen, bei welcher Temperatur die Mischung eine Stunde lang gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Methylenechloridphase über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Fumarsäure in Äthanol behandelt und man erhielt 1,2 g (Ausbeute 55,3 %) 8-n-Pentyloxy-2-acetoxyacetoxy-methylimidazo-[1,2-a]pyridin 1/2 Fumarat mit einem Schmelzpunkt von 97°C.

Elementaranalyse (C₁₇H₂₂N₂O₅ · 1/2 C₄H₄O₄)

	C	H	N
Berechnet: (%)	58,16	6,16	7,14
Gefunden: (%)	58,06	6,12	7,13

Beispiel 60:

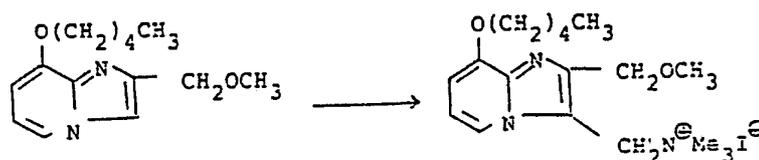


8-n-Pentyloxy-2-acetoxymethylimidazo[1,2-a]pyridin 1/2 Fumarat mit einem Schmelzpunkt von 101-102°C wurde ähnlich wie in Beispiel 58 angegeben, hergestellt, wobei anstelle von Acetoxycetylchlorid Acetylchlorid verwendet wurde.

Elementaranalyse (C₁₅H₂₀N₂O₃·1/2 C₄H₄O₄)

	C	H	N
Berechnet: (%)	61,07	6,63	8,38
Gefunden: (%)	60,95	6,63	8,25

Beispiel 61:

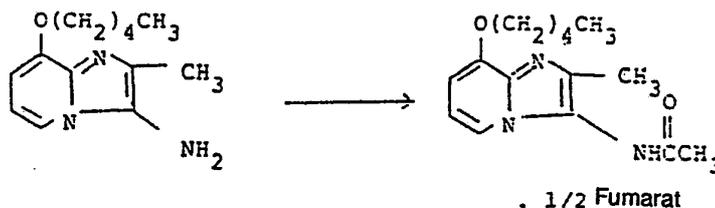


In 70 ml Methylalkohol wurden 5,0 g (20,13 mMol) 8-n-Pentyloxy-2-methoxymethylimidazo[1,2-a]pyridin, 1,8 g (22,07 mMol) Dimethylaminhydrochlorid und 0,66 g (21,98 mMol) Paraformaldehyd 10 Stunden lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Dann wurden zum Reaktionsgemisch 0,9 g (11,03 mMol) Dimethylaminhydrochlorid und 0,33 g (10,99 mMol) Paraformaldehyd zugegeben, worauf 5 Stunden lang unter Rückflußkühlung erhitzt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgelöst. Nach dem Waschen mit Äther wurde die Lösung mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und extrahiert. Nach dem Trocknen der Ätherphase über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in 50 ml Äthanol aufgelöst und die so erhaltene Lösung mit 3,7 g (26,05 mMol) Methyljodid versetzt. Die Mischung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert. Man erhielt 7,71 g (Ausbeute 5,7 %) (8-n-Pentyloxy-2-methoxymethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)methyltrimethylammoniumjodid mit einem Schmelzpunkt von 155-156 °C.

Elementaranalyse (C₁₈H₃₀N₃O₂J·1/2 H₂O)

	C	H	N
Berechnet: (%)	47,37	6,84	9,20
Gefunden: (%)	47,58	6,63	9,02

Beispiel 62:



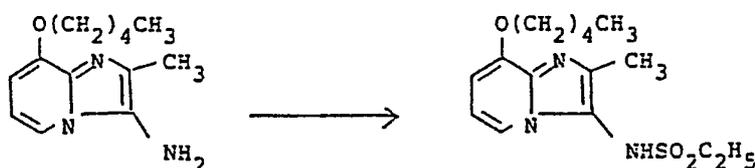
In 10 ml Äther wurde 1 g 3-Amino-2-methyl-8-n-pentyl-oxyimidazo[1,2-a]pyridin aufgelöst und zur so erhaltenen Lösung 0,43 g Triäthylamin zugegeben. Bei einer Temperatur von 5 °C oder darunter wurden zur Lösung noch 0,30 ml Acetylchlorid zugegeben. Nachdem eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach einer Behandlung durch Säulenchromatographie wurde der Rückstand in das Fumarat umgewandelt. Die Verbindung wurde aus Äthanol-Äthylacetat umkristallisiert und man erhielt 0,31 g 3-Acetylamino-2-methyl-8-n-pentyl-oxyimidazo[1,2-a]pyridin 1/2 Fumarat.

Fp. 183-186°C, Mass (EI) m/z 275 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₅H₂₁N₃O₂·1/2 C₄H₄O₄)

	C	H	N
Berechnet: (%)	61,25	6,95	12,60
Gefunden: (%)	60,98	6,96	12,46

Beispiel 63:



In 10 ml Äther wurde 1 g 3-Amino-2-methyl-8-n-pentyl-oxyimidazo[1,2-a]pyridin aufgelöst und zu der so erhaltenen Lösung 0,43 g Triäthylamin zugegeben. Bei einer Temperatur von 5°C oder darunter wurden zur Lösung weiters 0,4 ml Äthylsulfonylchlorid zugegeben. Die Mischung wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit Äthylacetat versetzt und anschließend mit Wasser gewaschen. Hierauf wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nachdem in gesättigtem Chlorwasserstoff-Äthanol unter Rückflußkühlung erhitzt worden war, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Äthylacetat-Isopropyläther umkristallisiert. Man erhielt 0,13 g 3-Äthylsulfonylamino-2-methyl-8-n-pentyl-oxyimidazo[1,2-a]pyridin.

Fp. 114-115°C, Mass (EI) m/z 325 (M⁺).

Elementaranalyse (C₁₅H₂₃N₃O₃S)

	C	H	N	S
Berechnet: (%)	55,36	7,12	12,91	9,85
Gefunden: (%)	55,57	6,96	12,80	9,83

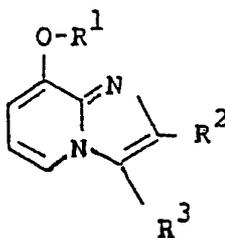
5

PATENTANSPRÜCHE

10

1. Neue Imidazo[1,2-a]pyridinderivate der allgemeinen Formel (I)

15



(I)

20

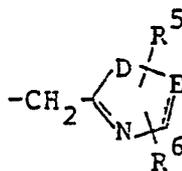
25

oder ein Salz desselben, worin R¹ eine Alkenylgruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine Cycloalkylgruppe substituiert ist, R² eine Hydroxygruppe, eine (C₁-C₆-Alkoxy)carbonylgruppe, eine C₁-C₆-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe, eine C₁-C₆-Alkoxygruppe oder eine (C₁-C₆-Alkoxy)carbonylgruppe substituiert ist, eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch eine C₁-C₆-Alkoxygruppe substituiert ist, oder eine (C₁-C₆-Acyloxy)alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine C₂-C₆-Acyloxygruppe substituiert ist, und R³ Wasserstoff, eine C₁-C₆-Alkylgruppe, eine Halogeno-(C₁-C₆-alkyl)gruppe, eine (C₁-C₆-Alkoxy)alkylgruppe, eine Hydroxy-(C₁-C₆-Alkyl)gruppe, eine Cyano-(C₁-C₆-alkyl)gruppe, eine mono- oder di(C₁-C₆-Alkyl)amino-(C₁-C₆-alkyl)gruppe, eine Aminogruppe, eine mono- oder di(C₁-C₆-Alkyl)aminogruppe, eine Nitrosogruppe, eine (C₁-C₆-Alkoxy)carbonylgruppe, eine C₂-C₆-Acylaminogruppe, eine C₁-C₆-Alkylsulfonylaminogruppe, eine Gruppe der Formel

30

35

40

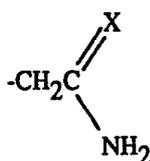


45

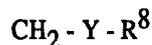
(worin D NH oder Schwefel, E Stickstoff oder CH ist, und R⁵ und R⁶ die gleiche oder unterschiedliche Bedeutung haben und Wasserstoff, eine C₁-C₆-Alkylgruppe, eine (C₁-C₆-Alkoxy)carbonylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeuten), eine Gruppe der Formel

50

55



(worin X Sauerstoff, Schwefel oder N-R⁷ ist, worin R⁷ eine Sulfamoylgruppe, eine C₂-C₆-Acylaminogruppe oder eine C₂-C₆-Alkynylgruppe bedeutet), oder eine Gruppe der Formel:



5

(worin Y Sauerstoff oder Schwefel ist, und R⁸ eine Cyano-(C₁-C₆-Alkyl)gruppe oder eine C₂-C₆-Alkynylgruppe bedeutet), bedeutet.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R² eine C₁-C₆-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe, eine C₁-C₆-Alkoxygruppe, oder eine (C₁-C₆-Alkoxy)carbonylgruppe substituiert ist, oder eine (C₂-C₆-Acyl)oxyalkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine C₂-C₆-Acyloxygruppe substituiert ist, und R³ eine C₁-C₆-Alkylgruppe, eine Halogeno-(C₁-C₆-alkyl)gruppe, eine (C₁-C₆-Alkoxy)alkylgruppe, eine Hydroxy-(C₁-C₆-alkyl)gruppe, eine Cyano-(C₁-C₆-alkyl)gruppe, eine Aminogruppe, eine mono- oder di(C₁-C₆-Alkyl)aminogruppe, eine Nitrosogruppe oder eine (C₁-C₆-Alkoxy)carbonylgruppe bedeutet.

15

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin R² eine C₁-C₆-Alkylgruppe und R³ eine Cyano-(C₁-C₆-alkyl)gruppe bedeutet.

20

4. 3-Cyanomethyl-2-methyl-8-[(3-methyl-2-butenyl)-oxy]imidazo[1,2-a]pyridin und seine Salze.

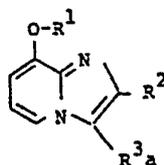
5. 3-Cyanomethyl-8-cyclohexylmethoxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin und seine Salze.

6. 3-Cyanomethyl-2-methyl-8-pentyloxyimidazo[1,2-a]pyridin und seine Salze.

25

7. Verfahren (a) zur Herstellung eines neuen Imidazopyridinderivates der allgemeinen Formel (Ia)

30

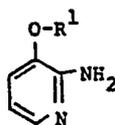


(Ia)

35

40 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben, dadurch gekennzeichnet, daß man einen aminosubstituierten Pyridyläther der allgemeinen Formel (II)

45



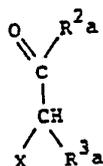
(II)

50

55

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

5



(III)

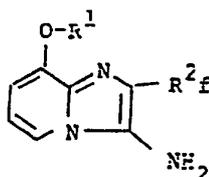
10

15

umsetzt, worin R^1 und R^2 die oben in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R^{2a} Halogen, eine (C_1 - C_6 -Alkoxy)carbonylgruppe, eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine (C_1 - C_6 -Alkoxy)carbonylgruppe substituiert ist, oder eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch eine C_1 - C_6 -Alkoxygruppe substituiert ist, R^{3a} Wasserstoff, eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe, eine Cyano- (C_1 - C_6 -Alkyl)gruppe, oder eine (C_1 - C_6 -Alkoxy)carbonylgruppe und X ein Halogen oder einen organischen Sulfonsäurerest bedeutet und daß man das Produkt allenfalls in ein Salz überführt oder umgekehrt; oder daß man b) zur Herstellung eines Imidazopyridinderivates der Formel (Ih)

20

25



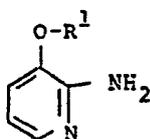
(Ih)

30

35

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben, einen aminosubstituierten Pyridinäther der allgemeinen Formel (II)

40



(II)

45

50

mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel (VII)

55



(VII)

und einem Alkalimetallcyanid der Formel (VIII)

60



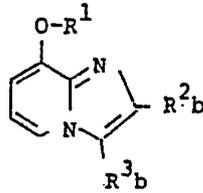
(VIII)

umsetzt, worin R^1 die oben in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, R^{2f} eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe und M ein Alkalimetall bedeutet, und daß man das Produkt allenfalls in ein Salz überführt oder umgekehrt.

8. Verfahren zur Herstellung eines Imidazopyridinderivates (a) der allgemeinen Formel (Ib)

5

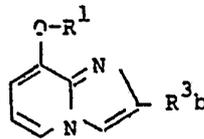
10



15

oder (Ib')

20

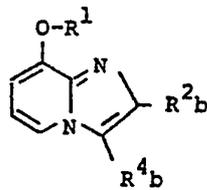


25

30

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes derselben, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

35

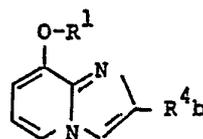


40

45

bzw. (IV')

50



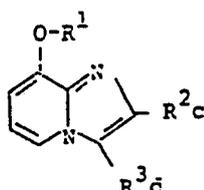
55

60

worin R^1 die oben in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, R^{2b} eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe, R^{3b} eine Hydroxy-
(C_1 - C_6 -alkyl)gruppe, eine Cyano(C_1 - C_6 -alkyl)gruppe oder eine Aminogruppe und R^{4b} eine zu einer Hydroxy-
(C_1 - C_6 -alkyl)gruppe reduzierbare Gruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, reduziert, daß man (b) zur Herstellung
eines Imidazopyridinderivates der allgemeinen Formel (Id)

5

10



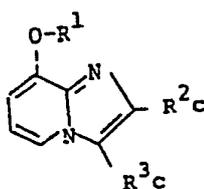
(Id)

15

20

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben, eine Verbindung der allgemeinen Formel (Ic)

25



(Ic)

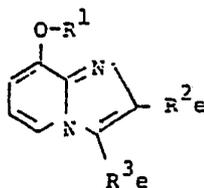
30

35

worin R^1 die oben in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, R^{2c} eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe oder eine
Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch eine C_1 - C_6 -Alkoxygruppe substituiert ist, R^{3d} eine Halogeno-
(C_1 - C_6 -alkyl)gruppe und R^{3c} eine Hydroxy-(C_1 - C_6 -alkyl)gruppe bedeutet, mit einem Halogenierungsmittel
umsetzt, daß man (c) zur Herstellung eines Imidazopyridinderivates der allgemeinen Formel (Ie)

40

45



(Ie)

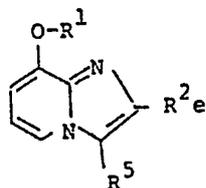
50

55

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben, eine Verbindung der Formel (V)

5

10



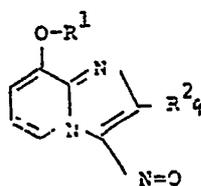
(V)

15

worin R^1 die oben in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, R^{2e} eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine C_1 - C_6 -Alkoxygruppe substituiert ist, oder eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch eine C_1 - C_6 -Alkoxygruppe substituiert ist, R^{3e} eine Cyano- $(C_1$ - C_6 -alkyl)gruppe und R^5 eine in eine Cyano- $(C_1$ - C_6 -alkyl)gruppe umwandelbare Gruppe bedeutet, mit einem eine Cyanogruppe bildenden Agens oder einem dehydratisierenden Agens umgesetzt, oder daß man (d) zur Herstellung eines Imidazopyridinderivates der allgemeinen Formel (Ig)

25

30



(Ig)

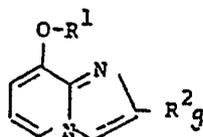
35

40

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben, eine Verbindung der allgemeinen Formel (If)

45

50



(If)

55

worin R^1 die oben in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und R^{2g} eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch eine C_1 - C_6 -Alkoxygruppe substituiert ist, bedeutet, mit einem

Nitrosierungsagens der allgemeinen Formel (VI)



- 5 worin R^9 ein Alkalimetall, Wasserstoff, oder eine C_1-C_6 -Alkylgruppe bedeutet, umgesetzt, und daß man eine nach einem der Verfahren (a) bis (d) erhaltene Verbindung allenfalls in ein Salz überführt oder umgekehrt.
9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein Verfahren nach Anspruch 7 oder 8 ausführt, daß man im so erhaltenen Produkt der Formel (I) noch einen
- 10 Substituenten umwandelt, und daß man die so erhaltene Verbindung der Formel (I) allenfalls in ein Salz überführt oder umgekehrt.
10. Pharmazeutische Zubereitung, **gekennzeichnet durch** einen pharmazeutisch wirksamen Gehalt an einem
- 15 Imidazo[1,2-a]pyridinderivat oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz desselben nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und einem pharmazeutisch annehmbaren Träger.